

Клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с семейной средиземноморской лихорадкой, у детей в Армении

Амарян Г.Г.^{1,2}, Саркисян Т.Ф.^{2,3}, Тадевосян А.Э.²

¹Республиканский детский центр периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) Медицинского комплекса «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков, Ереван, Армения; ²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения; ³Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, Ереван, Армения
¹Армения, 0014, Ереван, ул. Мамиконянц, 30;
²Армения, 0025, Ереван, ул. Корюна, 2; ³Армения, 0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3

¹National Pediatric Familial Mediterranean Fever Center, Arabkir Medical Complex, Institute of Child and Adolescent Health, Yerevan, Armenia;
²M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; ³Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia
¹30, Mamikonyants St., Yerevan, 0014, Armenia;
²2, Koryun St., Yerevan, 0025, Armenia; ³34/3, Abovyan St., 0001, Armenia

Контакты:
Гаяне Геворговна Амарян;
gayaneamaryan@yahoo.com

Contact:
Gayane Amaryan;
gayaneamaryan@yahoo.com

Поступила 12.10.19

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, — наиболее распространенное среди армян наследственное заболевание. ССЛ манифестирует в основном в детстве, представляя значительную проблему для детского здравоохранения Армении. В клинической картине ССЛ и васкулитов имеется много общего: лихорадка, абдоминальные боли, артриты, миалгии, поражение кожи. Данные литературы указывают на высокую частоту васкулитов у больных ССЛ в этнически значимых группах по сравнению с общей популяцией.

Цель исследования — изучить клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении.

Материал и методы. В Республиканском детском центре периодической болезни медицинского комплекса «Арабкир» — Института здоровья детей и подростков исследована группа из 715 детей с ССЛ (438 мальчиков, 277 девочек, средний возраст — $8,64 \pm 0,17$ года). Диагноз ССЛ был подтвержден на основании критериев Tel-Nashomer и генетического анализа мутаций гена *MEFV*. Для статистического анализа использовалась программа Epi-Info 2000.

Результаты и обсуждение. Частота васкулитов составила 4,3% ($n=31$), оказавшись, в целом, выше, чем предполагалось. В частности, геморрагический васкулит (ГВ) был диагностирован у 1,5% детей ($n=11$), затяжная фебрильная миалгия (ЗФМ) — у 2,7% ($n=20$), болезнь Бехчета (ББ) — у 0,1% ($n=1$). Больные характеризовались ранним началом ССЛ (в среднем в 3 года) со среднетяжелым/тяжелым течением, частыми приступами, преобладанием суставного синдрома, чаще острого рецидивирующего артрита, присоединением клинической картины васкулита в среднем через 5–6 лет после начала ССЛ, а генетически — М694V-гомозиготным генотипом (М694V/М694V). ГВ и ЗФМ наблюдались соответственно у 2,9 и 4,6% больных с М694V-гомозиготным генотипом ($p<0,02$).

Заключение. Частота васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении составила 4,3%: ГВ был диагностирован у 1,5% пациентов, ЗФМ — у 2,7%, ББ — у 0,1%. Полученные данные позволяют рассматривать ГВ и ЗФМ как дополнительные маркеры тяжелого течения ССЛ, а М694V-гомозиготный генотип — как фактор риска развития ЗФМ. Они также указывают на целесообразность *MEFV*-мутационного скрининга у детей с васкулитами в Армении на предмет ассоциации с ССЛ для ранней диагностики заболевания, своевременного назначения колхицина, предупреждения осложнений.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; васкулиты; дети; ген *MEFV*; клинические, генетические особенности; Армения.

Для ссылки: Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Тадевосян АЭ. Клинические и генетические особенности васкулитов, ассоциированных с семейной средиземноморской лихорадкой, у детей в Армении. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):37–41.

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER-ASSOCIATED VASCULITIDES IN CHILDREN OF ARMENIA

Amaryan G.G.^{1,2}, Sarkisian T.F.^{2,3}, Tadevosyan A.E.²

Family Mediterranean fever (FMF), or a periodic disease, is the most common hereditary disease among Armenians. FMF manifests mainly in childhood, presenting a significant problem for the pediatric health care system in Armenia. The clinical presentations of FMF have much in common with that of vasculitides: fever, abdominal pains, arthritis, myalgias, and skin damage. The data available in the literature indicate the high incidence of vasculitides in patients with FMF in the ethnically significant groups compared with the general population.

Objective: to investigate the clinical and genetic characteristics of FMF-associated vasculitides in children of Armenia.

Subjects and methods. The National Pediatric FMF Center, Arabkir Medical Complex, Institute of Child and Adolescent Health, examined a group of 715 children (438 boys, 277 girls; mean age, 8.64 ± 0.17 years) with FMF. The diagnosis of FMF was confirmed using the Tel-Hashomer criteria and the *MEFV* gene mutation analysis. The Epi-Info 2000 program was used for statistical analysis.

Results and discussion. The rate of vasculitides was 4.3% ($n=31$), being generally higher than expected. In particular, the diagnoses made were Henoch-Schönlein purpura (HSP) in 11 (1.5%) children, protracted febrile myalgia (PFM) in 20 (2.7%), and Behcet's disease (BD) in 1 (0.1%) patient. The patients were characterized by early-onset FMF (at an average of 3 years) with a moderate/severe course, frequent episodes, a predominance of articular syndrome, more commonly acute relapsing arthritis, with the addition of clinical presentations of vasculitis on average 5–6 years after the onset of FMF, and genetically by the M694V homozygous genotype (M694V/M694V). HSP and PFM were observed in 2.9 and 4.6% of patients with the M694V homozygous genotype, respectively ($p<0.02$).

Conclusion. The rate of FMF-associated vasculitides in the children of Armenia was 4.3%: HSP, PFM, and BD were diagnosed in 1.5, 2.7, and 0.1% of patients, respectively. The findings allow HSP and PFM to be considered as additional markers for the severe course of FMF and the M694V homozygous genotype as a risk factor for PFM. They also

indicate the feasibility of the *MEFV* gene mutation screening in children with vasculitides in Armenia for an association with FMF for early diagnosis of the disease, timely administration of colchicine, and prevention of complications.

Keywords: familial Mediterranean fever; vasculitides; children; *MEFV* gene; clinical and genetic characteristics; Armenia.

For reference: Amaryan GG, Sarkisian TF, Tadevosyan AE. Clinical and genetic characteristics of familial Mediterranean fever-associated vasculitides in children of Armenia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):37–41 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-37-41

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; Familial Mediterranean Fever – FMF), или периодическая болезнь, – наиболее распространенное заболевание из группы аутовоспалительных наследственных синдромов периодической лихорадки (Hereditary Periodic Fever Syndromes). ССЛ характеризуется возвратными приступами лихорадки и асептического полисерозита (перитонит, плеврит, синовит), развитием аутовоспалительного процесса, нарушением функции иммунной системы. Системный амилоидоз, в частности, амилоидоз почек – наиболее тяжелое осложнение ССЛ, ведущее к развитию хронической почечной недостаточности. ССЛ встречается в основном среди популяций средиземноморского происхождения (евреев, армян, арабов, турок).

Будучи исторически эндемичным заболеванием, ССЛ широко распространена в Армении (5–23 случая на 10 тыс. человек), где отмечается высокая частота гетерозиготных носителей мутаций гена *MEFV* (1:3–4, или 0,21) [1, 2]. Однако наряду с типичным течением ССЛ у детей в Армении чаще, чем предполагалось, диагностируются неполные формы ССЛ с атипичным течением, а также сопутствующие иммунные заболевания – ювенильный идиопатический артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, неамилоидные ренальные васкулиты и др., что затрудняет своевременную диагностику ССЛ [3]. Особого внимания заслуживает возрастание в последние годы числа васкулитов, ассоциированных с ССЛ: геморрагического васкулита (пурпуры) Шенлейна–Геноха (ГВ), затяжной фебрильной миалгии (ЗФМ), болезни Бехчета (ББ), узелкового полиартериита (УП), в клинической картине которых много общего: лихорадка, абдоминалгии, артриты, миалгии, поражения кожи и др., что резко затрудняет их дифференциальную диагностику. В то же время лечебная тактика при этих заболеваниях, равно как и исход васкулита при ССЛ, разные. Это обуславливает повышенную ответственность при постановке диагноза и ведении этих больных [4].

В этнически значимых по ССЛ популяциях почти у 3% больных ССЛ диагностируются указанные 4 вида васкулитов, генетически ассоциированных с ССЛ, поскольку подтверждена их более высокая частота по сравнению с общей популяцией. В частности, доказана ассоциация ССЛ с ГВ в 2,6–5% случаев, с ББ – в 4%, с УП – в 0,8–1%, с ЗФМ – в 0,5% [5–7].

При ассоциации с ССЛ эти васкулиты, как правило, имеют более тяжелое, нередко атипичное течение, торпидное к базисной терапии, и в большинстве случаев лечатся глюкокортикоидами (ГК). Васкулиты наблюдаются в молодом возрасте, как предшествуя приступам ССЛ, так и следуя за ними, отягощая течение болезни [8]. Так, УП при сочетании с ССЛ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, чаще имеет тяжелое течение, нередко осложняясь периренальной гематомой. Комбинация дегидратации вследствие лихорадки и васкулита при УП может также способствовать тромбозу печеночной вены с разви-

ем синдрома Бадда–Киари. Общие с ССЛ клинические проявления описаны также при ББ, являющейся, в отличие от ССЛ, мультифакторальным аутовоспалительным заболеванием, ассоциированным с комплексом гистосовместимости HLA, при этом оба заболевания имеют некоторые общие патофизиологические признаки, связанные, в частности, с неадекватной активацией нейтрофилов [9]. Патогенез васкулитов у пациентов с ССЛ до конца не ясен. Однако высокая частота циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК; >50%), потребление комплемента, бесконтрольная продукция фактора некроза опухоли α , отмечаемые при ССЛ, подтверждают важную роль иммуноопосредованных механизмов в развитии этого заболевания [10].

С учетом нарушений воспалительного ответа, отмечаемых у здоровых носителей мутаций гена *MEFV*, ряд авторов рассматривают мутации *MEFV* как генетический фактор, вовлеченный в патогенез ССЛ-ассоциированных васкулитов (ГП, УП, ББ, ЗФМ) и способствующий их развитию [11–14]. Вероятно, могут существовать и другие гены, вовлеченные в патогенез васкулитов [4, 15]. Генетический дефект при ССЛ может как стать триггером для развития васкулитов в качестве эпигенетического феномена, так и способствовать их проявлению посредством таких вторичных триггеров, как иммунологические или внешнесредовые факторы (пол, сывороточный амилоид А, некоторые гены, ответственные за развитие артритов, воспалительных заболеваний кишечника, ренальных васкулитов), которые могут играть роль модифицирующих факторов [10, 12, 14]. Гетерозиготное носительство какой-либо одной из мутаций *MEFV*, в основном М694V, выявлено у 33,8% больных без клинических проявлений ССЛ, но с достоверным повышением маркеров острого воспаления – СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) [14].

Доказано, что наиболее патогенные и высокопенетрантные мутации гена *MEFV* – М694V, М680I, V726A, М694I – при указанных васкулитах встречаются достоверно чаще по сравнению с общей популяцией. В частности, мутации М694V, V726A, E148Q predispose к развитию ББ с повышенным риском формирования венозных тромбозов, при которой их частота составляет 2,6; 2,6 и 5,2%, тогда как в контрольной группе – 0; 0 и 2,9% соответственно [15].

Мутации гена *MEFV* считаются важным predisposing генетическим фактором также при ГВ – одном из наиболее распространенных в детском возрасте васкулитов [16]. Частота ГВ в 5–7 раз выше среди больных ССЛ по сравнению с общей популяцией. ГВ при ассоциации с ССЛ имеет более длительное течение, часто требуя назначения ГК, диагноз ССЛ при этом у них ставится раньше.

Для больных ССЛ, страдающих ЗФМ, мутация М694V также считается характерной [12]. ЗФМ, рассматриваемая как одна из форм васкулитов, наблюдается при

ССЛ реже, в основном у гомозигот по *MEFV* с тяжелым течением болезни, а также при атипичном течении ССЛ [17]. Нередкое отсутствие классических симптомов ССЛ у больных ЗФМ требует обязательного проведения генетического анализа *MEFV*. Она проявляется затяжной лихорадкой (от нескольких дней до 1–2 мес), интенсивными симметричными мышечными болями в области нижних конечностей, абдоминалгией без признаков перитонита, диареей, артритом/артралгиями, транзиторной сыпью, имитирующей ГВ. Характеризуется повышением СОЭ, лейкоцитозом, гиперглобулинемией при нормальном содержании креатинфосфокиназы (КФК). При электромиографии выявляются признаки неспецифических воспалительных изменений по типу миопатии. При ЗФМ нередко отмечается резистентность к колхицину, эффективна терапия ГК в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами. Учитывая частое повышение титра антистрептолизина О у больных ССЛ с ЗФМ, стрептококковая инфекция может рассматриваться как один из индуцирующих агентов [13]. Иногда ЗФМ требуется дифференцировать от нейро- и миопатий, вызванных токсическим воздействием высоких доз колхицина и сочетающихся с повышением уровня КФК в крови.

Цель работы — исследование клинических и генетических особенностей васкулитов, ассоциированных с ССЛ, у детей в Армении.

Материал и методы

Исследовано 715 больных ССЛ армянской национальности (438 мальчиков и 277 девочек) в возрасте от 3 мес до 17 лет (средний возраст — $8,64 \pm 0,17$ года), наблюдавшихся в Республиканском детском центре периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки) [РДЦ ПБ (ССЛ)] медицинского комплекса «Арабкир» — Института здоровья детей и подростков (МК «Арабкир» — ИЗДП) в 1997–2008 гг. Постановка клинического диагноза и определение степени тяжести заболевания проводились по общепринятым международным критериям Tel-Hachomer [18]. Диагноз ССЛ окончательно подтверждался молекулярно-генетическим анализом в Центре медицинской генетики и первичной охраны здоровья Республики Армения (ЦМГ РА), где осуществлялось выделение 12 мутаций гена *MEFV*, наиболее часто встречающихся среди армян, и 23 различных генотипов. Всего было проведено 694 молекулярно-генетических анализа крови с идентификацией мутаций гена *MEFV*, с последовательным их скринингом при наличии клинических симптомов ССЛ. Исследование выполнялось на геномной ДНК больных, выделенной из периферической крови с использованием специальных наборов реагентов Puregene kit (Gentra System, США). Мутации гена *MEFV* определяли молекулярно-генетическими методами с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Молекулярно-генетическая диагностика проведена методами ПЦР и реверс-гибридизации [2, 16]. Для данной группы больных проведено контрольное секвенирование в двух независимых лабораториях (Laboratory of Molecular Genetics, Head, Prof. Serge Amselem, Hospital Armand-Trousseau, Париж, Франция, и “Primex” Laboratory, США), подтвердивших корректность и правильность полученных нами данных. Мутации гена *MEFV* в зависимо-

сти от наличия наиболее пенетрантной мутации M694V, как принято в литературе, были объединены в пять относительно однородных групп: гомозиготы по M694V и другим мутациям; M694V/N; M694V/Другие; Другие/Другие; Другие/N, — внутри которых оценивалась частота симптомов при исследовании клинических и генотипических корреляций (табл. 1).

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ Epi-Info 2000 и Biostat. Для оценки достоверности различий двух количественных показателей использовался двусторонний вариант t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения двух номинальных переменных в таблицах 2×2 был использован критерий соответствия Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, во всех случаях различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычислялись также отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) [19].

Результаты и обсуждение

В исследованной выборке больных ССЛ частота васкулитов составила 4,3% (рис. 1).

Затяжная фебрильная миалгия наблюдалась у 2,8% больных ($n=20$), в основном у мальчиков (15 мальчиков и 5 девочек), с типичной картиной ССЛ (с полисерозитами) среднетяжелого ($n=11$) или тяжелого ($n=9$) течения. У всех больных отмечались признаки васкулита в виде транзиторных кожных проявлений, в основном патогномоничной для ССЛ рожеподобной эритемы (РЭ; $n=8$), острых генерализованных мышечных болей с лихорадкой в течение 1–3 нед, а также острые рецидивирующие артриты (ОРА), в основном моно- и олигоартриты ($n=14$), реже — сакроилиит ($n=3$), а также орхит ($n=2$).

Таблица 1 Основные группы генотипов *MEFV* у больных ССЛ ($n=687$)*

Основные группы генотипов <i>MEFV</i>	Число больных, n (%)
Гомозиготы:	237 (34,1)
M694V	211 (30,4)
M680I	16 (2,3)
V726A	8 (1,2)
R761H	2 (0,2)
M694V/N	61 (8,7)
M694V/Другие	257 (37,0)
Другие/Другие	93 (13,4)
Другие/N	39 (5,6)

Примечание. *При исследовании фенотипических и генотипических корреляций из статистической обработки были исключены 7 (1,0%) пациентов без мутаций гена *MEFV* (из-за малочисленности), а также 21 больной (2,9%) без генетического тестирования.

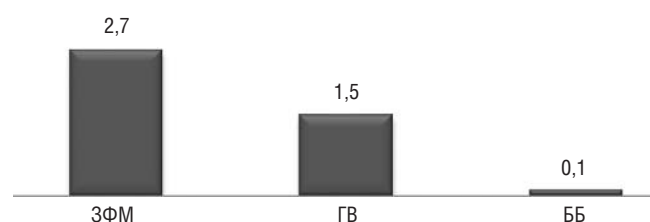


Рис. 1. Частота васкулитов у больных ССЛ

У большинства детей (16 из 20) наблюдалась ранняя манифестация ССЛ до 3 лет (в среднем в $2,61 \pm 0,38$ года) с повышенным в 4 раза риском развития ЗФМ (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35; $p=0,015$), а также поздняя диагностика ССЛ (средний возраст на момент установления диагноза – $9,42 \pm 0,72$ года) и позднее начало колхицино-терапии. В остром периоде болезни отмечалось умеренное повышение маркеров острого воспаления – СОЭ и уровня СРБ. У половины детей с ССЛ и ЗФМ был выявлен положительный семейный анамнез по ССЛ, который, однако, не играл существенной роли в ее развитии (ОШ 1,29; 95% ДИ 0,54–3,06; $p=0,72$). С учетом выраженности васкулита и тяжести состояния, наряду с кол-

Таблица 2 Распределение мутаций *MEFV* у больных ССЛ с ЗФМ

Генотипы <i>MEFV</i>	Число больных (n=687)	ЗФМ (n=20)	
		n	%
Гомозиготы:	237	12	5,1
M694V/M694V	211	11	5,2
V726A/V726A	8	1	12,5
Гетерозиготы:	100	4	4,0
M694V/N	61	2	3,3
V726A/N	19	1	5,3
E148Q/N	6	1	16,7
Компаунд/гетерозиготы:	350	4	1,1
M694V/M680I	88	2	2,3
V726A/M680I	63	2	3,2

Таблица 3 ГВ и степень тяжести ССЛ

Степень тяжести ССЛ (баллы)	Число больных (n=715)	ГВ (n=11)	
		n	%
Средняя (6–10)	591	7	1,2
Тяжелая (11)	61	4	6,5

Таблица 4 Частота ГВ и генотипы *MEFV*

Генотипы <i>MEFV</i>	Число больных (n=687)	ГВ (n=11)	
		n	%
Гомозиготы	237	7	3,0
M694V/N	61	1	1,6
M694V/Другие	257	1	0,4
Другие/Другие	93	1	1,0
Другие/N	39	0	0

Примечание. При статистическом анализе ввиду малого количества наблюдений группы простых и компаунд-гетерозигот без мутации M694V были объединены.

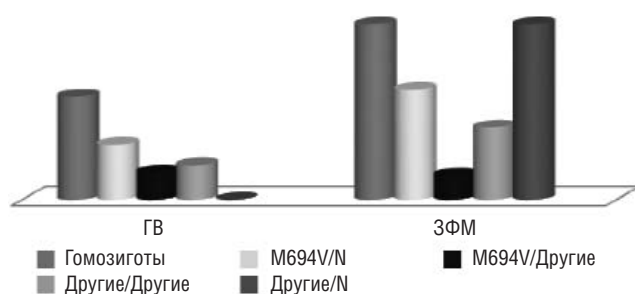


Рис. 2. Риск развития ГВ, ЗФМ и генотипы *MEFV*

хицином проводилась терапия ГК. Большинство детей с ССЛ и ЗФМ были носителями мутации M694V (15 из 20) и M694V-гомозиготного генотипа ($n=11$; $p<0,02$), характеризовались ранним началом ССЛ с ОРА и РЭ (табл. 2).

Таким образом, риск развития ЗФМ (тяжелой формы миалгии, по характеру заболевания – васкулита) ассоциировался как с генотипом (в основном M694V-гомозиготным), так и со степенью тяжести болезни, что позволяет рассматривать ЗФМ как маркер тяжелого течения ССЛ, а M694V-гомозиготный генотип – как фактор риска развития ЗФМ.

Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха был диагностирован у 1,5% детей, больных ССЛ ($n=11$). Они характеризовались ранним началом (в среднем в 3 года; ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35) типичной формы ССЛ со среднетяжелым ($n=6$) или тяжелым ($n=4$) течением с частыми приступами, ОРА, присоединением клинической картины ГВ через 5–6 лет после начала ССЛ. У одного пациента отмечалось атипичное течение ССЛ в виде изолированного ОРА и лихорадки. У этих больных наблюдались и другие проявления васкулитов, являющиеся маркерами тяжелого течения болезни. В частности, РЭ была диагностирована у 4 детей, ЗФМ – у 2. В половине наблюдений (у 5 из 11 больных) выявлен положительный семейный анамнез по ССЛ. Между ГВ и степенью тяжести ССЛ существует статистически значимая зависимость: он развивался в 5 раз чаще при тяжелом течении ССЛ, по сравнению со среднетяжелым (табл. 3).

В целом, дети с ССЛ и ГВ характеризовались ранней манифестацией типичной формы ССЛ с тяжелым течением, а генетически – M694V-гомозиготным генотипом. В частности, у 2,9 и 4,6% больных ССЛ с M694V-гомозиготным генотипом наблюдались соответственно ГВ и ЗФМ ($p<0,02$), что подтверждает влияние данного генотипа на развитие указанных васкулитов. Риск развития ГВ почти пятикратно возрастал при тяжелом течении ССЛ по сравнению со среднетяжелым.

У 9 из 11 детей с ССЛ и ГВ была обнаружена мутация M694V, преимущественно в гомозиготном состоянии – у 7 из 9 (табл. 4, рис. 2). Однако это различие не достигало статистической значимости, возможно, в связи с недостаточным количеством наблюдений.

Развитие ГВ у 1,9% армянских детей с ССЛ с M694V-мутацией, а также у 3% с M694V-гомозиготным генотипом подтверждает возможную ведущую роль данной мутации в развитии у них ССЛ-ассоциированных васкулитов.

Заключение

Частота васкулитов у детей с ССЛ в Армении составила 4,3%: ГВ – 1,5%, ЗФМ – 2,7%, ББ – 0,1%. Эти больные характеризовались ранней манифестацией ССЛ – до 3 лет (ОШ 3,90; 95% ДИ 1,32–11,35), чаще у мальчиков, типичной формы ССЛ с тяжелым течением, а генетически – M694V-гомозиготным генотипом. ГВ и ЗФМ наблюдались соответственно у 2,9 и 4,6% больных с гомозиготным по M694V-генотипом ($p<0,02$), что подтверждает влияние данного генотипа на развитие этих васкулитов. Риск развития ГВ почти пятикратно возрастал при тяжелом течении ССЛ по сравнению со среднетяжелым.

Полученные данные позволяют рассматривать указанные васкулиты – ГВ и ЗФМ – у детей с ССЛ в Армении как дополнительные маркеры тяжелого течения

ССЛ, а M694V-гомозоготный генотип — как фактор риска развития ЗФМ. Полученные результаты согласуются с данными о предрасположенности больных ССЛ в этнически значимых популяциях к развитию геморрагического васкулита и ЗФМ [16, 20], а также указывает на целесообразность *MEFV*-мутационного скрининга у детей с этими вваскулитами в Армении на предмет ассоциации с ССЛ для ранней диагностики заболевания, своевременного назначения колхицина и предупреждения осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torosyan Y, Aksentijevich I, Sarkisian T, et al. Role of complex alleles and gender in susceptibility to FMF in the Armenian population. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):Suppl. 2.
2. Айрапетян АС. Генетические аспекты периодической болезни у армян. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ереван; 2002. 36 с. [Airapetyan AS. *Geneticheskie aspekty periodicheskoi bolezni u armyan* [Genetic aspects of periodic illness in Armenians]. Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Erevan; 2002. 36 p. (In Russ.)].
3. Амарян ГГ. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современные подходы к лечению. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ереван; 2010. 37 с. [Amaryan GG. *Periodicheskaya bolezni' u detei: kliniko-geneticheskie aspekty i sovremennye podkhody k lecheniyu* [Periodic disease in children: clinical and genetic aspects and modern approaches to treatment]. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Erevan; 2010. 37 p. (In Russ.)].
4. Ozen S, Acar-Ozen NP. Recent advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:530-4. doi: 10.1097/BOR.0000000000000424
5. Ozdogan H, Arisoy N, Kasap Kapur O, et al. Vasculitis in FMF. *J Rheumatol.* 1997;24:323-7.
6. Livneh A, Langevitz P, Zewer D, et al. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
7. Mor A, Rivka G, Livneh A. Abdominal and Digestive Systems associations of FMF. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2594-604. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08784.x
8. Sachs D, Langevitz P, Morag B, Pras M. Polyarteritis nodosa and FMF. *Rheumatology.* 1987;26:139-41. doi: 10.1093/rheumatology/26.2.139
9. Kone P, Dulbuc M, Sportouch J, et al. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with FMF reveals a high frequency of cutaneous features. *Rheumatology.* 2000;39:1275-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1275
10. Balbir-Gurman A, Menahem-Nahi A, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with FMF: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1183-5. doi: 10.1007/s10067-006-0323-1
11. Giese A, Wittkowski H, Ornek A, et al. Markers of inflammation in adult patients with FMF. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013; Abstract YPW01-007.
12. Taylan A. Leukocytoclastic vasculitis in a patient with FMF. 7th International Congress of FMF and AIDs. 2013; Abstract YPW02-008.
13. Soyli A, Kasap B, Turkmen M, et al. Febrile myalgia syndrome in FMF. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:93-6. doi: 10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10
14. Ozcakar ZB, Yalsinkaya F, Yuksek S, Ekim M. The expanded clinical spectrum of FMF. *Clin Rheumatol.* 2008;26:1557-60. doi: 10.1007/s10067-006-0447-3
15. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the FMF gene. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1009-14. doi: 10.1136/ard.2004.029447
16. Abbara S, Grateau G, Ducharme-Benard S, et al. Association of Vasculitis and Familial Mediterranean Fever. *Front Immunol.* 2019;10:763. doi: 10.3389/fimmu.2019.00763
17. Тер-Каспарова МР. Органопатология периодической болезни. Ереван; 2002. 165 с. [Ter-Kasparova MR. *Organopatologiya periodicheskoi bolezni* [Organopathology of a periodic disease]. Erevan; 2002. 165 p. (In Russ.)]
18. Sarkisian T, Hayrapetyan H, Shahsuvaryan G. Molecular Study of FMF patients in Armenia. *Curr Drug Targ Inflam Allergy.* 2005;4(1):113-6. doi: 10.2174/1568010053622885
19. Dawson B, Trapp R. Basic and clinical biostatistics Lange medical Book s. McGraw Hill; 2001.
20. Lange-Sperandio B, Mohring K, Gutzler F, Mehls O. Variable expression of vasculitis in siblings with FMF. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:539-43. doi: 10.1007/s00467-004-1440-1

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.