

Случай поздней диагностики семейной средиземноморской лихорадки у компаунд-гетерозиготного пациента

Н.Л. Тов¹, И.Н. Григорьева², О.И. Доровская³, К.А. Брежнева³, Е.А. Мовчан¹, Е.Н. Березикова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» 630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

¹Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52
²Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russian Federation, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1
³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Russian Federation, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Представлено клиническое наблюдение случая семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) у взрослого пациента армянской национальности. В данном случае диагноз был установлен только через 9 лет после появления клинической симптоматики и подтвержден генетическим тестированием, выявившем компаунд-гетерозиготность по гену *MEFV*. Назначение колхицина в дозе 1 мг/сут. полностью устранило клинические проявления заболевания. Наблюдение подтверждает необходимость осторожности в отношении развития ССЛ у представителей уязвимых этносов даже не в регионах их компактного проживания.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, компаунд-гетерозиготность, колхицин
Для цитирования: Тов НЛ, Григорьева ИН, Доровская ОИ, Брежнева КА, Мовчан ЕА, Березикова ЕН. Случай поздней диагностики семейной средиземноморской лихорадки у компаунд-гетерозиготного пациента. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):648–651.

A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN A COMPOUND-HETEROZYGOUS PATIENT

Nikita L. Tov¹, Irina N. Grigorieva², Olga I. Dorovskaya³, Kristina A. Brezhneva³, Elena A. Movchan¹, Ekaterina N. Berezikova¹

A clinical case of familial Mediterranean fever (FMF) in an adult patient of Armenian nationality is presented. In this case, the diagnosis was established only 9 years after the onset of clinical symptoms and confirmed by genetic testing, which revealed compound heterozygosity for the *MEFV* gene. The administration of colchicine at a dose of 1 mg per day completely eliminated the clinical manifestations of the disease. Observation confirms the need for caution regarding the development of FMF in representatives of vulnerable ethnic groups, even not in the regions of their compact residence.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV* gene, compound heterozygosity, colchicine
For citation: Tov NL, Grigorieva IN, Dorovskaya OI, Brezhneva KA, Movchan EA, Berezikova EN. A case of late diagnosis of familial Mediterranean fever in a compound-heterozygous patient. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):648–651 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-648-651

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), известная также как «периодическая болезнь», – наследственное заболевание, характерное для ряда этнических групп, исторически проживавших на территории Средиземноморья и Ближнего Востока (турки, армяне, евреи-сефарды, арабы). Однако, учитывая этническое разнообразие и неоднородность расселения целевых групп, проблема ССЛ является актуальной и для России [1–3]. Несмотря на то, что ССЛ идентифицирована как самостоятельная нозологическая форма достаточно давно, только в 1997 г. был идентифицирован ген *MEFV* (Mediterranean fever) находящийся на коротком плече 16-й хромосомы, мутации в котором приводят к ее развитию [4]. Установлено более 300 мутаций гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ.

ССЛ является наиболее частым моногенным аутовоспалительным заболеванием, с аутомно-рецессивным типом наследования, хотя некоторые пациенты с одной гетерозиготной мутацией могут иметь самостоятельный клинический фенотип; это же относится и к компаунд-гетерозиготам – индивидуам, имеющим две различные мутации в аллелях [5, 6].

Патогенез ССЛ достаточно хорошо изучен: ген *MEFV* кодирует белок пирин (маренострин), играющий значительную роль во врожденном иммунитете; патогенные варианты гена *MEFV* приводят к продукции аномально активного пирина, отвечающего за сборку инфламмосомы, активирующей каспазу, результатом чего является гиперпродукция интерлейкина 1β [6–8]. Существуют убедительные доказательства того, что *Yersinia pestis*, возбудитель бубонной чумы, привела к положительному отбору ССЛ-ассоциированных *MEFV*-мутаций, так как они давали преимущество при выживании инфицированным людям [9].

К типичным проявлениям ССЛ относятся эпизоды лихорадки (до 39–40 °С и выше) длительностью до трех суток. Интервалы между атаками составляют 3–4 недели. В числе частых симптомов – асептический перитонит такой же длительности, боль в грудной клетке, моно- или олигоартрит; реже – рожеподобная эритема на стопах и голенях, энтезиты; лабораторные изменения – нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ),

Контакты: Тов
Никита Львович,
nikita.tov@gmail.com
Contacts: Nikita Tov,
nikita.tov@gmail

Поступила 08.10.2025
Принята 11.11.2025

Таблица 1. Классификационные критерии семейной средиземноморской лихорадки *Eurofever/PRINTO* (модифицировано из [12])

<p>Наличие подтверждающего <i>MEFV</i> генотипа* и по крайней мере одного из следующих:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Продолжительность эпизодов 1–3 дня. 2. Артрит. 3. Боль в грудной клетке. 4. Боли в животе. <p>ИЛИ</p> <p>Наличие не подтверждающего <i>MEFV</i> генотипа** и по крайней мере двух из следующих:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Продолжительность эпизодов 1–3 дня. 2. Артрит. 3. Боль в грудной клетке. 4. Боли в животе. 	<p>Пациент:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) с данными, свидетельствующими о повышении уровня реагентов острой фазы (СОЭ, СРБ или САА) в соответствии с клиническими эпизодами и 2) с тщательным рассмотрением возможности сопутствующих заболеваний (новообразования, инфекции, аутоиммунные состояния, другие врожденные аномалии иммунитета) и разумным периодом рецидивирующей активности заболевания (не менее 6 месяцев) классифицируется как имеющий ССЛ, если критерии соблюдены*. <p>Вероятно патогенные варианты (компаунд-гетерозиготные или гетерозиготные)**.</p>
<p>Чувствительность – 0,94; специфичность – 0,95; точность – 0,98.</p>	
<p>Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; САА – сывороточный амилоид А</p>	

фибриногена, сывороточного амилоида А [8]. Основным жизнеугрожающим осложнением ССЛ является развитие АА-амилоидоза с терминальной почечной недостаточностью, причем прогрессирование этого осложнения может наблюдаться даже при исчезновении клинических проявлений ССЛ [1, 8].

Первые диагностические критерии ССЛ были разработаны в больнице Tel-Hashomer (Израиль) в 1967 г. и усовершенствованы через 30 лет А. Livneh и соавт. [10]. Педиатрические критерии Yalcinkaya – Ozen 2009 г. [11] не ориентированы на взрослую популяцию. Современные критерии Eurofever/PRINTO 2019 г. [12] являются наиболее соответствующими реальной клинической практике (табл. 1), а при отсутствии возможности молекулярно-генетического тестирования на ген *MEFV* диагноз ССЛ часто является диагнозом исключения [1].

ССЛ в своем классическом гомозиготном варианте – это заболевание детского возраста с более ярким фенотипом и худшим прогнозом; только в 10% случаев заболевание развивается у взрослых (компаунд-гетерозиготы, гетерозиготы) – средний возраст клинического начала составляет 32,5 года, пациенты имеют более легкие симптомы, а осложнения заболевания меньше или отсутствуют [13]. Поэтому дифференциально-диагностический круг заболеваний у взрослых и детей с ССЛ различен [14]. Следует отметить, что пациенты, имеющие мутацию *M694V* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном варианте имеют более тяжелый фенотип с худшим прогнозом [6].

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 29 лет, гражданин России, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в плановом порядке для уточнения диагноза. На момент поступления жалобы отсутствовали. Из анамнеза выяснено, что 9 лет назад впервые появились боли в животе (пра-

вое подреберье, эпигастрий), которые проходили через 2–3 дня без лечения; боли возникали один раз в 1,5–2 месяца. За медицинской помощью не обращался. Частота болевых приступов и их интенсивность постепенно увеличивались, стало отмечаться повышение температуры до субфебрильных цифр. Последние 4 года у пациента без видимой причины с интервалом в 3–4 недели возникают эпизоды интенсивных болей в животе разлитого характера, не связанные с приемом пищи, ощущение напряжения мышц живота. Это сопровождается повышением температуры тела до фебрильных цифр (38,5–39,2 °C), на следующий день возникает боль в правой ключице, шее, усиливающаяся при глубоком вдохе. Эпизоды болей последние 5 лет иногда сопровождаются появлением пятнистых высыпаний на коже ног и животе. Боль, сыпь и повышение температуры проходят самостоятельно через 3 дня. Применение лекарственных препаратов – жаропонижающих, спазмолитиков, антибиотиков – эффекта не оказывает, картина приступа не меняется. При анализе данных медицинской информационной системы установлено, что последние 3 года пациент 4–5 раз в год вызывал скорую помощь и несколько раз доставлялся в стационар, но не госпитализировался. Пациент обследовался амбулаторно: устанавливались разнообразные диагнозы заболевания желудочно-кишечного тракта, объективно не подтвержденные. Наблюдался у терапевта по месту жительства с диагнозом: Хронический холецистит. При анализе данных лабораторных исследований обращают внимание только эпизоды небольшого нейтрофильного лейкоцитоза и увеличения СОЭ до 25–36 мм/ч. Последний эпизод болей и лихорадки зарегистрирован за 7 дней до госпитализации.

Национальность пациента – армянин, родители чистокровные армяне, брак не близкородственный. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Хронические заболевания отрицает, травм, операций не было. Работает начальником производства, вредных

производственных факторов нет. Курит, алкоголем не злоупотребляет. Мать страдает желчнокаменной болезнью. Со слов пациента, у родной сестры, которая проживает в другом городе, периодически отмечаются эпизоды неинтенсивных болей в животе, сопровождающиеся повышением температуры тела до субфебрильных цифр; она не обследована.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, температура нормальная. Рост 175 см, вес 85 кг, индекс массы тела 27,8 кг/м². Мышечная система развита хорошо. Кожные покровы, видимые слизистые без патологических изменений. Лимфатические узлы не увеличены. Легкие: легочный звук над всей поверхностью; дыхание везикулярное, проводится во все отделы; хрипов нет; частота дыханий — 16 в минуту; сатурация 99%. Гемодинамика стабильная, границы сердца не изменены, аускультативно патология не выявляется; число сердечных сокращений — 76 в минуту; артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах; печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10/9/8 см; селезенка не пальпируется.

При развернутом лабораторном обследовании отмечался небольшой лимфоцитоз — 42%, повышение уровня СРБ до 119,3 мг/л, фибриногена до 8560 мг/л; в общем анализе мочи протеинурия — 0,15 г/л (ранее протеинурия не выявлялась); других отклонений от нормы не выявлено. Креатинин — 84,3 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI — 110 мл/мин/1,73 м². При магниторезонансной томографии наблюдалось увеличение селезенки (размеры — 67×156×114 мм), селезеночный индекс — 1191 (норма — 480).

Учитывая очевидную периодичность болевых эпизодов, вероятным представлялся диагноз семейной средиземноморской лихорадки, поэтому проведено молекулярно-генетическое исследование (Лаборатория медицинской диагностики, Санкт-Петербург). Обнаружен патогенный вариант в гене *MEFV*: гетерозиготный вариант с.2080A>G (p.Met694Val;

rs61752717), гетерозиготный вариант с.2177T>C (p.Val726Ala; rs28940579), — что подтвердило диагноз ССЛ в компаунд-гетерозиготной форме в соответствии с критериями Eurofever/PRINTO. Появление небольшой протеинурии, увеличение селезенки делало обоснованным предположение о начале развития АА-амилоидоза, однако от проведения морфологического исследования пациент отказался.

В соответствии с современным алгоритмом ведения больных с ССЛ (рис. 1) пациенту был назначен колхицин в дозе 1 мг/сут.; он начал принимать его во время начала очередного острого эпизода ССЛ который на этот раз носил абортный характер: приступ болей в животе и повышение температуры исчезли через сутки. В дальнейшем пациент продолжил принимать колхицин в той же дозе — без нежелательных проявлений, в течение 6 месяцев обострений заболевания не было, СРБ — 6,3 мг/л. Пациент взят на диспансерное наблюдение в Ревматологическом центре.

Действительно, колхицин — древний препарат, который даже называют «античным». Он был внедрен в практику лечения ССЛ в 1972 г. и по-прежнему остается первой линией терапии этого заболевания [5, 6, 13, 15]. Колхицин снижает частоту острых эпизодов, их тяжесть, улучшает качество жизни пациентов и предотвращает или по крайней мере замедляет развитие АА-амилоидоза [5, 6]. Рекомендуемая дозировка колхицина для взрослых составляет 1,0–1,5 мг/сут., максимально — 3 мг/сут. [6]. При непереносимости или неэффективности колхицина показан переход на генно-инженерные биологические препараты, преимущественно ингибиторы интерлейкина 1 (анакинра, канакинумаб) [5, 6, 15]. Достаточно активно обсуждается проблема контроля субклинического воспаления у больных ССЛ при отсутствии острых эпизодов на фоне патогенетической терапии. Определение концентрации сыровоточного амилоида А является предпочтительным методом контроля субклинического прогрессирования заболевания по сравнению с традиционными СОЭ

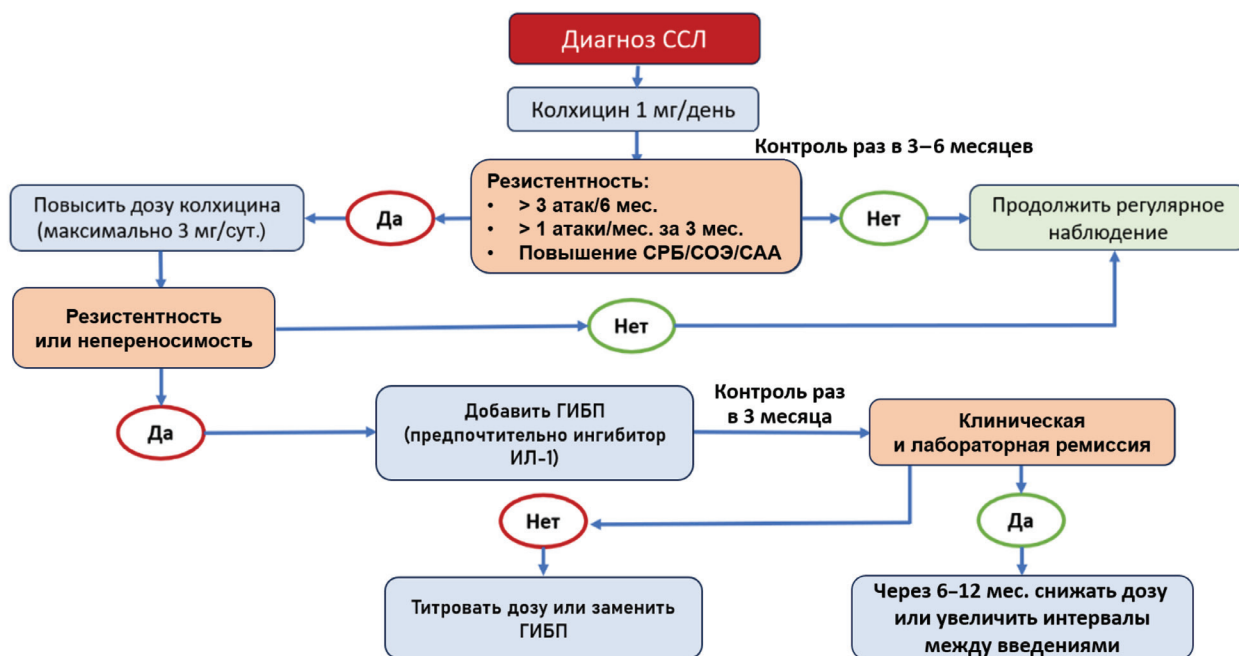


Рис. 1. Алгоритм лечения семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ): СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; САА — сыровоточный амилоид А; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ИЛ-1 — интерлейкин 1 (адаптировано из [5])

и СРБ, однако мы согласны с мнением A.S. Parentelli и соавт. [16] о том, что в реальной клинической практике во всем мире СРБ является наиболее доступным биомаркером активности воспаления.

Заключение

Считаем, что представленное наблюдение демонстрирует необходимость определенной настороженности в отношении ССЛ и в регионах без компактного проживания «средиземноморских» национальностей. Доступность генетического тестирования в настоящее время дает возможность эффективной диагностики заболевания и назначения адекватной терапии, тем более что основной препарат колхицин доступен и в большинстве случаев эффективен. В то же время задержка с началом лечения повышает вероятность развития основного серьезного осложнения ССЛ — АА-амилоидоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Резолюция совещания экспертов: Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):111–114. [Resolution of the Scientific Advisory Board: Unresolved issues of familial Mediterranean fever in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):111–114 (In Russ.)].
2. Бабаева АР, Калинина ЕВ. Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки. *Медицинский алфавит*. 2023;(31):8–14. [Babaeva AR, Kalinina EV. Current clinical aspects of familial Mediterranean fever. *Medical Alphabet*. 2023;(31):8–14 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-31-8-14
3. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):56–68. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, Lysenko LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: Diagnosis and treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):56–67 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67
4. The International FMF Consortium Ancient missense mutations in a new member of the *RoRet* gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90:797–807. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5
5. Ozen S, Sağ E, Oton T, Gül A, Sieiro Santos C, Bayraktar D, et al. EULAR/PRReS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):899–909. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.028
6. Romano M, Piskin D, Kul Cinar O, Sag E. Familial Mediterranean fever; recent advances, future perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(7):813–837. doi: 10.3390/diagnostics15070813
7. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848–861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209
8. Ben-Chetrit E. Old paradigms and new concepts in familial Mediterranean fever (FMF): An update 2023. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):309–318. doi: 10.1093/rheumatology/kead439
9. Park YH, Remmers EF, Lee W, Ombrello AK, Chung LK, Shilei Z, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*. 2020;21(8):857–867. doi: 10.1038/s41590-020-0705-6
10. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023
11. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395–398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
12. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al.; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025–1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
13. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584
14. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):10–13. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.015
15. Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445–464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445–464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
16. Parentelli AS, Lopes AA, Fellahi S, Savey L, Bastard JP, Georgin-Lavialle S. C-reactive protein is more suitable than serum amyloid A to monitor crises and attack-free periods in systemic autoinflammatory diseases. *Eur J Intern Med*. 2024;127:91–96. doi: 10.1016/j.ejim.2024.04.024

Тов Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9734-1826>
 Григорьева И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>
 Доровская О.И. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8016-0828>
 Брежнева К.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6628-1701>
 Мовчан Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4831-4328>
 Березикова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-0213>