Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

УДК 616-097-056.7-053.2:576.8-097

Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Ю.С. Степановський, Р.В. Мостовенко, Д.В. Янушевська, О.В. Гінка, Я.Є. Бойко

Сімейна середземноморська лихоманка

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна
Західноукраїнський центр дитячої імунології, м.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):91-95; doi10.15574/SP.2015.68.91

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — вроджене автозапальне захворювання, що характеризується епізодами лихоманки із запаленням серозних оболонок. Сімейна середземноморська лихоманка найчастіше уражує жителів басейну Середземного моря — євреїв, вірменів, турків та арабів. Діагностика захворювання є складною, його перебіг нагадує автоімунні, інфекційні, онкологічні та метаболічні захворювання. Сімейна середземноморська лихоманка істотно погіршує якість життя пацієнтів та їхніх батьків. Запізніла або відсутня діагностика ССЛ призводить до розвитку амілоїдозу та ниркової недостатності.

Ключові слова: *сімейна середземноморська лихоманка, гарячка, серозит, запалення, колхіцин.*

Вступ

Сімейна середземноморська лихоманка (ССЛ) — рідкісне вроджене захворювання, яке характеризується повторними епізодами лихоманки та серозиту. Належить до первинних імунодефіцитів — групи автозапальних захворювань [28]. Автозапальні захворювання виникають на тлі генетичних дефектів білків, які є негативними регуляторами процесу запалення. На відміну від автоімунних хвороб, коли мають місце порушення у системі адаптивного імунітету, автозапальні процеси розвиваються при порушеннях вродженого імунітету [18]. Найбільш частим проявом серозиту при ССЛ є перитоніт, клінічним еквівалентом якого є біль у животі. Сімейна середземноморська лихоманка має національну приналежність — найчастіше захворюють жителі басейну Середземного моря, проте хворіти можуть представники усіх етнічних груп. В Україні захворювання маловідоме, наслідком чого є його пізня або відсутня діагностика. У літературі ССЛ вперше згадується у 1908 році, коли Janeway та Mosenthal описали рецидивну лихоманку з болем у животі у 6-річної єврейської дівчинки [14]. Термін «періодична лихоманка» уперше застосував Reimann у 1948 році, а в 1955 році Sohar дав назву хворобі — «Сімейна середземноморська лихоманка» [14]. Остаточно етіологію ССЛ розгадано у 1997 році при виявленні дефектного гена у 16-й хромосомі [15]. Характерним ускладненням захворювання є амілоїдоз типу АА, що за відсутності лікування призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. До 1972 року, коли для лікування почали застосовувати колхіцин, ССЛ була фатальною. Показано, що колхіцин не тільки впливає на симптоми хвороби, але й попереджує розвиток амілоїдозу [27]. Колхіцин — представник трополонового ряду, основний представник колхіцинових алкалоїдів. Протизапальна дія препарату пов'язана із його здатністю знижувати міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та пригніченням фагоцитозу мікрокристалів солей сечової кислоти. Використовується для лікування подагри, ССЛ та хвороби Бехчета.

Інші назви ССЛ — періодична хвороба, доброякісний пароксизмальний перитоніт, хвороба Реймана, вірменська хвороба.

У статті наведені два клінічні випадки ССЛ в українських дітей та короткий її опис.

Клінічний випадок 1

Дівчинка К., 4 р., госпіталізована в інфекційно-діагностичне відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» у квітні 2010 року зі скаргами на підвищення температури тіла до 38–39°С кожні 5–10 днів тривалістю від 3-х до 7-и днів, гепатоспленомегалію, анемію та біль у животі під час нападів лихоманки.

У момент підвищення температури у дитини з'являлись млявість, біль у животі, при пальпації відмічалось ущільнення печінки та селезінки, наростала анемія (рівень гемоглобіну знижувався до 60–70 г/л), різко зростали лабораторні ознаки запалення: С-реактивний білок (до 200 нг/л), ШОЕ (до 50 мм/год), лейкоцитоз (15–40 Г/л) із зсувом формули вліво (до 40% паличкоядерних нейтрофілів).

У міжнападовий період стан дівчинки був порушеним незначно, поводилась доволі активно.

Перинатальний анамнез без особливостей. Батьки дівчинки українці. Хворіла дівчинка від народження. У віці 1,5 міс. перенесла сальмонельозний сепсис. Починаючи із 3–4-місячного віку турбували вищеописані скарги, що призводило до десятків госпіталізацій. За час хвороби неодноразово (практично постійно) отримувала лікування антибіотиками майже усіх груп, проте без жодного ефекту. У віці 2,5 року діагностовано гістіоцитоз із клітин Лангерганса, проводилось його протокольне лікування протягом року — позитивної динаміки не спостерігалось. Незначне полегшення перебігу нападів спостерігалось при уведенні глюкокортикостероїдів.

За час хвороби диференційна діагностика проводилась із первинними імунодефіцитами, ВІЛ-інфекцією, бруцельозом, туберкульозом, лейшманіозом, іншими бактеріальними інфекціями, вірусними гепатитами, системними захворюваннями сполучної тканини, захворюваннями системи крові, хворобами накопичення.

Беручи до уваги ранній початок захворювання, стереотипність симптомів захворювання, що постійно повторювались та супроводжувались високими показниками запалення, відсутність позитивної динаміки при лікуванні антибіотиками, хіміотерапевтичними препаратами, глюкокортикостероїдами, було запідозрене автозапальне захворювання.

Генетичне обстеження проведено в Італії у клініці м. Брешія, де виявлено мутацію у гені середземноморської лихоманки [605G>A (+) 605G>A].

Призначено колхіцин, проте відповідь на препарат була надто слабкою. Додатково призначено анакінру — антагоніст інтерлейкінових рецепторів. Лікування проводиться в Італії. На жаль, у даному випадку має місце колхіцинрезистентна форма захворювання, яка зустрічається у невеликої кількості пацієнтів. Відмічається позитивна

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

динаміка — перебіг захворювання істотно легший, проте повністю усунути напади не вдається. Основним недоліком лікування анакінрою є висока його вартість — тисячі євро щомісяця.

Клінічний випадок 2

Дівчинка Д., 10 р., госпіталізована у Київський міський дитячий центр клінічної імунології для обстеження з приводу гепатоспленомегалії та підозри на імунодефіцит. Скарги на підвищення температури тіла до 38–39°С 1 раз на 3–7 днів, що тривали протягом 1–2-х днів, часті випадки блювання та діареї при підвищенні температури тіла, періодично біль, припухлість гомілковостопних суглобів. При госпіталізації: гепатомегалія (до 3 см з-під краю реберної дуги), спленомегалія (до 2 см відповідно), збільшення лімфатичних вузлів у всіх групах від 0,8 см до 1,5 см, блідість шкіри та слизових оболонок.

Хворіла дівчинка із 1,5-річного віку, коли почали виникати епізоди високої температури тіла, що часто супроводжувались болем у животі, блюванням та діареєю, інколи тонзилітом, артралгією чи артритом великих суглобів (переважно гомілковостопних) за типом моноартриту, тонзилітом. Часто біль у животі був настільки виразним, що дівчинка потребувала консультації хірурга. У віці 7 років проведено апендектомію. Протягом захворювання відмічались стійка спленомегалія, помірна анемія (рівні гемоглобіну у межах 100 г/л). Епізоди лихоманки з описаними вище симптомами супроводжувались лабораторними показниками запалення: лейкоцитоз із зсувом формули вліво, підвищена ШОЕ, високий СРБ. Коли напади минали, дівчинка почувалась добре, скарг не мала, також нормалізувались лабораторні показники, за винятком анемії легкого ступеня.

Такий перебіг захворювання вимагав численних госпіталізацій, під час яких виставлялись наступні діагнози: неспецифічний виразковий коліт, портальна гіпертензія, хронічний гепатит, неуточнене системне захворювання сполучної тканини, неуточнений первинний імунодефіцит, хронічний декомпенсований тонзиліт, ревматична лихоманка.

Перинатальний анамнез без особливостей. Батько дівчинки вірменин, мати – українка.

Враховуючи повторюваність симптомів на тлі короткочасних епізодів лихоманки, їх стереотипність, високі показники запалення у крові, було запідозрене автозапальне захворювання. Клінічні прояви захворювання найбільше корелювали із синдромом періодичної лихоманки з гіперімуноглобулінемією D. Більше того, у крові дівчинки мали місце підвищені рівні сироваткового імуноглобуліну D (220 Од/л за норми до 100 Од/л). Було призначено відповідне лікування: під час нападів лихоманки — одно-, дворазове в/м введення преднізолону у дозі 1–2 мг/кг/добу. На тлі такої терапії напади мали значно легший перебіг, проте тривалість самих нападів та їх кількість не змінювались. Коли під час чергового епізоду лихоманки мама повідомила про висипання, набряк у ділянці литок (так звана «бешихоподібна висипка», рис. 1), анамнез захворювання був ще раз переглянутий.

Виявилось, що під час проведення апендектомії апендикс запаленим не був, а мали місце ознаки перитоніту за відсутності причини, яка змогла б його пояснити. Через тиждень дівчинка почала отримувати колхіцин у дозі 1 мг/добу. З цього часу атаки хвороби виникають рідко — 3–4 рази на рік, їх перебіг є легким. До того ж напади виникають на тлі пропусків прийому колхіцину. Діагноз верифіковано в Угорщині у генетичній лабораторії Дебреценського університету за сприяння професора Ласло Мароді (мутація в 10-му екзоні гена MEFV — M694V).

Рис. 1. Ураження шкіри при сімейній середземноморській лихоманці — «бешихоподібна висипка»

Епідеміологія та етіологія. Сімейна середземноморська лихоманка має автосомно-рецесивний тип успадкування та переважно уражає жителів басейну Середземного моря — арабів, турків, вірменів, євреїв-сефардів та євреїв-ашкеназі. Поширеність ССЛ серед зазначених національностей коливається від 1:150 до 1:10 000. Однак все більше з'являється повідомлень про випадки захворювання серед інших етнічних груп, особливо італійців, греків, японців [8,10,13]. У Східній Європі, за недавніми даними, частота випадків ССЛ становить близько 1:500 000 [26].

Ген, відповідальний за розвиток хвороби, знаходиться на короткому плечі хромосоми 16p13.3 (рис. 2), позначений як MEFV (ME — mediterranean та FV — fever). Продуктом цього гена є білок пірин (маренострин), який експресується переважно на гранулоцитих. Відомо 288 мутацій гена MEFV, але невідомо, чи всі вони викликають захворювання (http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers). Найчастішими мутаціями є: M964V, V726A, M694S, M680I, E148Q. Їх знаходять у близько 2/3 жителів басейну Середземного моря, що є носіями генетичної мутації. Найчастіше зустрічається мутація M694V (метіонін замінений на валін у кодоні 694) — 20–67% випадків [12].

Ген MEFV складається із 10 екзонів (кодуючих регіонів). Екзони 2 та 10 є найбільшими та саме у них спостерігається найвище число мутацій. Значно рідше мутації виникають в екзонах 3, 5 та 9. При ССЛ найчастішими мутаціями у гені MEFV є M694V (заміна метіоніну на валін у кодоні 694) та V726A (заміна валіну на аланін у кодоні 726), що проявляється у порушенні структури продукту гена — білка пірину. Беручи до уваги, що ССЛ має аутосомно-рецесивний тип успадкування, для того, щоб захворювання проявилось, необхідні дві мутації MEFV. Більшість генетичних лабораторій проводить скринінг на мутації в екзоні 10 і лише у деяких — скринінг на мутацію E184Q (заміна глутаміну на глутамінову кислоту у кодоні 184) в екзоні 2 [22].

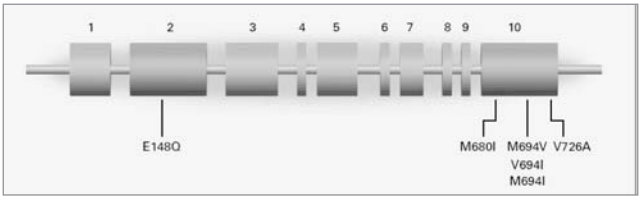

Рис. 2. Структура гена сімейної середньоземноморської лихоманки

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Механізм патогенезу ССЛ остаточно не з'ясований. Але за результатами численних досліджень відомо, що пірин (мареностpин) відіграє у ньому ключову роль. У нормі пірин є негативним регулятором запалення. З одного боку, він інгібує перетворення неактивної форми про-ІЛ-1β в активний прозапальний цитокін ІЛ-1β, а з іншого — підвищує апоптоз запальних клітин [25]. За наявності мутації гена, коли пірин або дефектний, або повністю відсутній, запалення стає неконтрольованим, що проявляється у вигляді гострих атак хвороби.

Клінічні ознаки

У понад 90% пацієнтів перші ознаки хвороби з'являються протягом перших 20 років життя, у 60% — протягом перших 10 років життя [14]. Зазвичай напад характеризується раптовим підвищенням температури тіла до високих цифр, що триває від 12 годин до 4-х діб з подальшою швидкою регресією симптомів. Як правило, симптоми з'являються без жодних пускових факторів, проте у деяких пацієнтів напад може бути спровокованим значним фізичним навантаженням, емоційним стресом чи, наприклад, менструацією. Після нападу настає «світлий» інтервал, проте нерідко мають місце субклінічні ознаки системної запальної реакції. Частота атак у пацієнтів надзвичайно різноманітна: від одного разу на тиждень до одного разу на кілька років. Навіть у кожного окремого пацієнта частота атак упродовж хвороби може змінюватись. У типовому випадку високу температуру тіла супроводжує серозит, що є візитною карткою ССЛ [23]. При ССЛ найчастішим проявом серозиту є перитоніт. Біль у животі тривалістю від одного до двох днів виникає у понад 95% пацієнтів. Він може бути як локальним, так і генералізованим. У багатьох випадках таким пацієнтам із клінікою гострого живота проводилось оперативне втручання з видаленням незапаленого апендикса. Інколи, внаслідок рецидивних нападів серозного перитоніту, зустрічається злукова хвороба [23].

Нерідко у процес залучаються й інші серозні оболонки. Наприклад, односторонній плеврит зустрічається приблизно у 40% пацієнтів. Синовіт виникає у 50–75% пацієнтів та перебігає у вигляді моноартриту із випотом у колінний, ліктьовий, променево-зап'ястний чи інші великі суглоби. Проте ураження суглобів нерідко обмежується артралгією. Перикардит є рідкісним проявом хвороби — менше 1% [1]. Ураження шкіри за типом бешихоподібної висипки описано у 7–40% пацієнтів, що інколи потребує диференційної діагностики із флегмоною. Також захворювання може проявлятись вузликовим поліартеріїтом, пурпурою Шенлейн—Геноха, орхітом, асептичним менінгітом та міалгією [11]. При цьому ознаки артриту, артралгія та міалгія ще можуть зберігатись протягом тривалого часу після припинення нападу.

При ССЛ найчастіше зустрічається M694V/M694V-генотип. Носії таких мутацій мають ранній початок захворювання та високу частоту артриту [12].

Тривалість життя пацієнтів із ССЛ безпосередньо залежить від вчасного та адекватного лікування, що скероване на попередження розвитку амілоїдозу, зокрема розвитку ниркової недостатності.

Лабораторні обстеження

Лабораторні прояви ССЛ є неспецифічними та характеризуються наявністю маркерів запального процесу: лейкоцитоз із зсувом формули вліво та високі рівні гострофазних показників — високі ШОЕ, С-реактивий білок, фібриноген, С3 і С4 білки системи комплементу, а також підвищені рівні амілоїду А. Протеїнурія, як ознака амілоїдозу, розвивається протягом багатьох років від моменту захворювання, переважно у нелікованих пацієнтів [4].

Діагноз та диференційний діагноз

До 1998 року діагноз ССЛ ґрунтувався лише на клінічних симптомах. Наявність короткотривалих епізодів лихоманки, що супроводжуються запаленням тих чи інших серозних оболонок, розвиток амілоїдозу нирок та відповідь на лікування колхіцином були основними критеріями для постановки діагнозу. Етнічне походження пацієнта та сімейний анамнез можуть допомогти клініцисту, проте ці ознаки не є ключовими у діагностиці ССЛ. Диференційний діагноз включає функціональний біль у животі, синдром подразненого кишечнику, рецидивні інфекційні захворювання у дітей, захворювання системи крові, автоімунні захворювання, гостру хірургічну патологію, фіброміалгію, а також захворювання, що супроводжуються періодичною лихоманкою: синдром періодичної лихоманки із гіперімуноглобулінемією D (HIDS), синдром періодичної лихоманки, асоційований із рецептором фактору некрозу пухлин (TRAPS), синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, шийної аденопатії та фарингіту (PFAPA)*, іншими автозапальними захворюваннями.

Для діагностики ССЛ були запропоновані різноманітні критерії, проте найбільшу популярність здобули критерії Livhen, що ґрунтуються на статистичній достовірності [7].

Критерії Livhen

Великі критерії

Типові атаки (≥3 однакові між собою, температура тіла ≥38°С, тривалість атаки 12–72 години), що супроводжуються:

- перитонітом;
- плевритом (одностороннім) чи перикардитом;
- моноартритом (стегно, коліно, кісточка);
- ізольована гарячка.

Малі критерії

1. Неповні атаки (типові атаки з наступними одним чи двома винятками: 1) температура тіла <38°С; 2) тривають 6–12 годин або 3–7 днів; 3) відсутні ознаки перитоніту за наявності болю у животі; 4) локалізований біль у животі; 5) артрит інших суглобів, ніж стегно, коліно чи кісточка) при залученні однієї чи більше частин тіла:
   - живіт;
   - грудна клітка;
   - суглоб.
2. Біль у ногах при незначному фізичному навантаженні.
3. Хороша відповідь на лікування колхіцином.

Додаткові критерії:

- випадки ССЛ у родичів;
- відповідна етнічна приналежність;
- початок захворювання у віці до 20 років;
- атака важка, вкладає хворого у ліжко;
- спонтанна ремісія симптомів;
- у міжнападовий період симптоми відсутні;
- транзиторна запальна відповідь із одним чи більше лабораторним показником запалення: лейкоцитоз, підвищена ШОЕ, сироватковий амілоїд А, підвищені рівні фібриногену тощо;
- епізодична протеїнурія/гематурія;
- «стерильний перитоніт» при лапаротомії із/без видалення незапаленого апендикса;
- кровна спорідненість родичів.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

Для постановки клінічного діагнозу ССЛ необхідно: ≥1 великих критеріїв або ≥2 малих критеріїв, або 1 малий критерій та ≥5 додаткових критеріїв, або 1 малий критерій та 4 з 5 перших додаткових критеріїв.

Лікування

Метою лікування ССЛ є боротьба із гострими атаками хвороби, усунення нападів та системного запалення і попередження амілоїдозу. Колхіцин є препаратом вибору, застосовується із початку 70-х років та досі незмінний для лікування пацієнтів із ССЛ [5]. Він є високоефективним як для попередження атак хвороби, так і для попередження розвитку амілоїдозу [6]. Покращання стану пацієнтів на тлі лікування колхіцином використовується як діагностичний критерій при ССЛ. Однак оптимальної дози колхіцину і досі не встановлено. У дітей колхіцин призначається у дозі 0,02–0,03 мг/кг/добу, максимальна добова доза — 2 мг/добу за 1–2 прийоми [16]. Дослідження показують, що практично повна ремісія симптомів настає у 2/3 пацієнтів дитячого віку, часткова — у 1/3. Резистентність до лікування колхіцином спостерігається лише у 5–10% випадків [3,20,21]. Лікування колхіцином є довічним і не залежить від важкості хвороби, частоти атак та швидкості розвитку амілоїдозу.

Ефективні заходи щодо лікування гострих атак хвороби практично відсутні. Застосування парацетамолу, нестероїдних протизапальних засобів, глюкокортикостероїдів та суворий ліжковий режим мають лише слабкий терапевтичний ефект [2,9].

На разі альтернативне лікування колхіцинрезистентних випадків ССЛ практично відсутнє. Великі надії покладаються на біологічне протизапальне лікування — застосування антицитокінових препаратів. Хорошу попередню ефективність показують анакінра (антагоніст рецепторів Il-1), канакінумаб (моноклональні антитіла до Il-1 β), рілонацепт (інгібітор Il-1) та етанерцепт (блокатор фактору некрозу пухлин) [19,24]. Проте лікування колхіцином слід продовжувати навіть у колхіцинрезистентних випадках.

Обговорення

Сімейна середземноморська лихоманка — рідкісне захворювання, що може перебігати під маскою інфекційного, автоімунного, хірургічного, онкологічного чи гематологічного захворювання. Сьогодні воно віднесено до первинних імунодефіцитів (група автозапальних захворювань), які проявляються порушеним механізмом регуляції запалення. Автозапальні захворювання (синонім — «синдроми періодичної лихоманки») є відносно «новими», оскільки їх діагностика стала можливою лише близько 20 років тому, коли були відкриті перші генетичні мутації. Серед усіх синдромів періодичної лихоманки найчастіше зустрічається ССЛ, тому за підозри на автозапальне захворювання ССЛ є першим захворюванням, яке слід виключити. Оскільки генетична діагностика в Україні поки що надто утруднена (можлива лише у небагатьох комерційних лабораторіях, лише окремі мутації, обстеження є високовартісним), з діагностичною метою слід застосовувати колхіцин (лікування ex juvantibus, що є малим критерієм діагностики ССЛ), тому що хороший терапевтичний ефект спостерігається у близько 90% пацієнтів — зникнення, зниження частоти та важкості симптомів хвороби, а ССЛ є чи не єдиним захворюванням, яке добре піддається лікуванню колхіцином (окрім подагри та хвороби Бехчета). Відомо, що 10% пацієнтів є резистентними до такого лікування, тому колхіцин слід приймати доти, доки діагноз не буде повністю спростовано. Слід зазначити, що пацієнти із автозапальними захворюваннями рідко хворіють на інфекційні хвороби. Низька настороженість лікарів з приводу даної патології призводить до пізньої або відсутньої її діагностики. Хоча ССЛ найбільше уражені жителі басейну Середземного моря, вона може зустрічатись у представників усіх національностей. За найскромнішими підрахунками, в Україні повинно налічуватись близько кількох десятків пацієнтів із ССЛ. Сьогодні національна приналежність не входить ні до великих, ні до малих критеріїв діагностики захворювання, а є лише допоміжним критерієм. Чим рідше зустрічається мутація, тим важчим може виявитись фенотип хвороби [17,29]. Прикладом цього є пацієнтка К.

У першому клінічному випадку діагноз запізнився на 3,5 року, у другому — на 8,5 року. Це призвело до непотрібних госпіталізацій, різноманітних маніпуляцій (у тому числі хірургічних — апендектомія), обстежень, лікування (як, наприклад, протокольне лікування гістіоцитозу протягом року) та витрачених бюджетних та батьківських коштів. Лікування колхіцином надзвичайно важливе і з точки зору попередження розвитку такого грізного ускладнення, як амілоїдоз, що з часом призводить до хронічної ниркової недостатності.

Підводячи підсумок, ще раз потрібно наголосити, що ССЛ, а також інші автозапальні захворювання, слід запідозрити у випадку повторних «стереотипних» епізодів високої лихоманки та серозиту із клінічними та лабораторними ознаками запалення, а також за наявності так званих «світлих» або відносно «світлих» проміжків у міжнападовий період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Autoinflammatory syndromes / Gattorno M., Galeotti C., Caorsi R., Hentgen V. // EULAR Textbook on Rheumatic Diseases / Bijlsma J. W. J. ed. — 2012. — P. 372—89.
2. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever / E. Ben-Chetrit, M. Levy // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 659—64.
3. Ben-Chetrit E. Non-response to colchicine in FMF-definition, causes and suggested solutions / E. Ben-Chetrit, H. Ozdogan // Clin. Exp. Rheumatol. — 2008. — Vol. 26. — P. 49—51.
4. Clinical and biochemical landmarks in systemic autoinflammatory diseases / Cantarini L., Rigante D., Brizi M. G. [et al.] // Ann Med. — 2012. — Vol. 44. — P. 664—73.
5. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever / Zemer D., Pras M., Sohar E. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1001—1005.
6. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial / Dinarello C. A., Wolff S. M., Goldfinger S. E. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 291. — P. 934—7.
7. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / Livneh A., Langevitz P., Zemer D. [et al.] // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 1879—1885.
8. E148Q/M694I mutation in 3 Japanese patients with familial Mediterranean fever / Kotone-Miyahara Y., Takaori-Kondo A., Fukunaga K. [et al.] // Int. J. Hematol. — 2004. — Vol. 79 (3). — P. 235—7.
9. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-prednisolone infusion / Erken E., Ozer H. T., Bozkurt B. [et al.]// Joint Bone Spine. —2008. — Vol. 75. — P. 370—2.
10. Familial Mediterranean fever associated pyrin mutations in Greece / Konstantopoulos K., Kanta A., Deltas C. [et al.] // Ann Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62 (5). — P. 479—81.
11. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health / Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). — 1998. — Vol. 77. — P. 268—97.

Читайте нас на сайте: http://med-expert.com.ua

12. Familial mediterranean Fever in the world / Ben-Chetrit E., Touitou I. // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 61. — P. 1447—53.
13. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy / La Regina M. N. G., Diaco M., Procopio A. [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 12 (2). — P. 85—6.
14. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature / Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H. // Am. J. Med. — 1967. — Vol. 43. — P. 227—53.
15. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // Nat Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 25—31.
16. Gedalia A. Familial Mediterranean fever / A. Gedalia // Nelson Textbook of Pediatrics / Behrman R., Kliegman R. M., Jenson H. B., eds. — 16th ed. — Philadelphia : WB Saunders, 2000. — P. 727.
17. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis / Yalcinkaya F., Cakar N., Misirlioglu M. [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2000. — Vol. 39. — P. 67—72.
18. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease / Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I. [et al.] // Annu Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27 (1). — P. 621—68.
19. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature / Meinzer U., Quartier P., Alexandra J. F. [et al.] // Semin Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 41. — P. 265—71.
20. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever / Zemer D., Livneh A., Danon Y. L. [et al.] // Arthritis Rheum. — 1991. — Vol. 34. — P. 973—7.
21. Majeed H. A. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in children: analysis of 88 cases / H. A. Majeed, M. Barakat // Eur. J. Pediatr. — 1989. — Vol. 148. — P. 636—41.
22. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population / Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 64. — P. 949—62.
23. Onen F. Familial Mediterranean fever / F. Onen // Rheumatol. Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 489—96.
24. Ozgocmen S. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature / S. Ozgocmen, O. Akgul // Mod. Rheumatol. — 2011. — Vol. 21. — P. 684—90.
25. Ozkurede V. U. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes inautoinflammatory syndromes / V. U. Ozkurede, L. Franchi // Clin. Exp. Immunol. — 2012. — Vol. 167. — P. 382—90.
26. Periodic fever syndromes in Eastern and Central European countries: results of a pediatric multinational survey / Toplak N., Dolezalova P., Constantin T. [et al.] // Pediatr. Rheumatol. Online J. — 2010. — Vol. 8. — P. 29.
27. The changing face of familial Mediterranean fever / Livneh A., Langevitz P., Zemer D. [et al.] // Semin Arthritis Rheum. — 1996. — Vol. 26. — P. 612—27.
28. The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiency Diseases (PID) Classification Committee / Raif. S. Geha M.D., Luigi. D. Notarangelo M.D, Jean-Laurent Casanova M.D. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 120 (4). — P. 776—794.
29. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations / I. Touitou // Eur. J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 9. — P. 473—83.

Семейная средиземноморская лихорадка

Л.И. Чернишова, А.П. Волоха, Ю.С. Степановский, Р.В. Мостовенко, Д.В. Янушевская, О.В. Гинка, Я.Е. Бойко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Западноукраинский центр детской иммунологии, г.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — врожденное аутовоспалительное заболевание, которое характеризируется эпизодами лихорадки и воспаления серозных оболочек. Семейная средиземноморская лихорадка чаще всего поражает жителей бассейна Средиземного моря — евреев, армян, турок и арабов. Диагностика заболевания достаточно сложная, его течение напоминает аутоиммунные, инфекционные, онкологические и метаболические заболевания. Семейная средиземноморская лихорадка значительно ухудшает качество жизни пациентов и их родителей. Поздняя диагностика ССЛ или ее отсутствие влекут за собой развитие амилоидоза и почечной недостаточности.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, серозит, воспаление, колхицин.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):91-95; doi10.15574/SP.2015.68.91

Family Mediterranean fever

L.I. Chernishova, A.P. Volokha, Yu.S. Stepanovskyi, R.V. Mostovenko, D.V. Yanushevskaya, O.V. Ginka, Ya.E. Boiko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev, Ukraine

West Ukrainian Pediatric Immunology Center

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disorder characterised by acute attacks of fever and serosal inflammation. Familial Mediterranean Fever primarily affects Jewish, Armenian, Turkish, and Arab populations. The disease is accompanied by a marked decrease in quality of life due to the effects of attacks and subclinical inflammation in the attack-free periods. Untreated or inadequately treated patients run the risk of amyloidosis, which is an important cause of morbidity and mortality.

Key words: Familial Mediterranean fever, serositis, colchicine.

Сведения об авторах:

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Степановский Юрий Степанович — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98.

Мостовенко Раиса Васильевна — зав. инфекционно-боксированного отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ».
Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)236-69-42.

Янушевская Дарья Вячеславовна — врач инфекционно-боксированного отделения НДСБ «ОХМАТДЕТ».
Адрес: г. Киев, ул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)236-69-42

Гинка О.В. - Западноукраинский специализированный детский центр иммунологии.
Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27

Бойко Ярина Евгеньевна — к.мед.н., доц., детский иммунолог, детский ревматолог Западноукраинского специализированного детского центра иммунологии. Адрес: г. Львов, ул. Днистерская, 27; тел. (032) 270-85-94.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015 г.