

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Калягин А.Н.^{1,2,3}, Стельмах Ю.Л.³, Антипова О.В.³,
Меньшикова Л.В.⁴, Орлова Г.М.¹, Синькова Г.М.¹, Синьков А.В.¹,
Рыжкова О.В.¹, Козлова Н.М.¹, Балабина Н.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия

³ ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Целью настоящей работы является попытка сформировать обзор актуальных рекомендаций по диагностике и терапии семейной средиземноморской лихорадки, а также представить собственное клиническое наблюдение данной патологии.

Проведен выборочный анализ литературы за последние 5 лет (2020-2024) в наукометрических базах данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Российском индексе научного цитирования (www.elibrary.ru).

Рассматриваются современные данные об аутовоспалительном заболевании – семейной средиземноморской лихорадке. Делается акцент на эпидемиологии, генетике, клинических особенностях, диагностике, динамическом наблюдении и терапии данной патологии. Важным является понимание такого факта, как возможность сочетания данного патологического состояния с широким спектром аутоиммунных заболеваний, среди которых воспалительные заболевания кишечника, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит и др. Отсутствие терапии опасно развитием серьезных осложнений, в частности – системного амилоидоза. Обращается внимание на применение колхицина, его дозовый режим, а также в случае колхицинорезистентности и недостаточной эффективности колхицина – ингибиторов IL-1. Приводится собственное клиническое наблюдение этого заболевания с акцентом на особенности течения и этапности терапии данной патологии. Мужчина молодого возраста, армянин, в течение 3 лет обращался по поводу острых состояний с повышением температуры тела до фебрильных значений, выраженными болями в животе и умеренными артралгиями. Состояния сопровождались лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка, но никаких признаков острого хирургического заболевания не выявлялось. После проведения молекулярно-генетического

Адрес для переписки:

Калягин Алексей Николаевич
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» 664003, Россия, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: 8 (395) 224-36-61.
E-mail: akalagin@mail.ru

Address for correspondence:

Aleksey N. Kalyagin
Irkutsk State Medical University
1 Krasnogo Vosstaniya St
Irkutsk
664003 Russian Federation.
Phone: +7 (395) 224-36-61.
E-mail: akalagin@mail.ru

Образец цитирования:

А.Н. Калягин, Ю.Л. Стельмах, О.В. Антипова,
Л.В. Меньшикова, Г.М. Орлова, Г.М. Синькова,
А.В. Синьков, О.В. Рыжкова, Н.М. Козлова,
Н.М. Балабина «Особенности диагностики и терапии
семейной средиземноморской лихорадки» // Российский
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 515-522.
doi: 10.46235/1028-7221-16843-FOD

© Калягин А.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Kalyagin, Yu.L. Stelmakh, O.V. Antipova,
L.V. Menshikova, G.M. Orlova, G.M. Sinkova, A.V. Sinkov,
O.V. Ryzhkova, N.M. Kozlova, N.M. Balabina “Features
of diagnostics and therapy of familial mediterranean fever”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 515-522.
doi: 10.46235/1028-7221-16843-FOD

© Kalyagin A.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16843-FOD

исследования верифицирован диагноз семейной средиземноморской лихорадки. Был назначен колхицин, который позволил купировать многие проявления болезни, принимает его регулярно в течение 5 лет. В настоящее время эпизоды обострений стали существенно реже, нормализовались лабораторные маркеры острого воспаления, однако применение колхицина в максимальной суточной дозе вызывает дискомфорт в животе. Редкие эпизоды обострений на фоне лечения позволяют подозревать недостаточную эффективность применения этого лекарственного средства. Вариантом достижения результата в такой ситуации является использование такого класса генно-инженерных биологических препаратов, как ингибиторы IL-1.

Семейная средиземноморская лихорадка является редким патологическим состоянием, однако настороженность в отношении его выявления должна быть у врачей различных клинических специальностей. Достижение успеха лечения требует постоянного мониторинга состояния пациента, назначения терапии колхицином или ингибиторами IL-1 с момента установления диагноза.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, колхицин, колхицинорезистентность, ингибиторы IL-1, клиническое наблюдение

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Kalyagin A.N.^{a, b, c}, Stelmakh Yu.L.^c, Antipova O.V.^c, Menshikova L.V.^d, Orlova G.M.^a, Sinkova G.M.^a, Sinkov A.V.^a, Ryzhkova O.V.^a, Kozlova N.M.^a, Balabina N.M.^a

^a Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

^b Russian Biotechnological University, Moscow, Russian Federation

^c Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russian Federation

^d Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Abstract. The purpose of this work is to attempt to provide an overview of current recommendations for the diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever, as well as to present our own clinical observation of this pathology.

A selective analysis of the literature over the past 5 years (2020-2024) was carried out in the scientometric databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) and the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru).

Current data on the autoinflammatory disease familial Mediterranean fever are reviewed. It is important to understand the fact that this pathological condition can be combined with a wide range of autoimmune diseases. The lack of therapy is dangerous for the development of serious complications (systemic amyloidosis). Attention is drawn to the use of colchicine, as well as in the case of colchicine resistance and insufficient effectiveness of colchicine – IL-1 inhibitors. We present our own clinical observation of this disease with an emphasis on the features of the course and stages of therapy for this pathology. A young man, Armenian, was treated for 3 years due to acute conditions with an increase in body temperature to febrile levels, severe abdominal pain and moderate arthralgia. The conditions were accompanied by leukocytosis and increased CRP, but no signs of acute surgical disease were detected. After a molecular genetic study, the diagnosis of familial Mediterranean fever was verified. Colchicine was prescribed, which helped stop many manifestations of the disease; she has been taking it regularly for 5 years. Currently, episodes of exacerbations have become significantly less frequent, laboratory markers of acute inflammation have normalized, but the use of colchicine in the maximum daily dose causes abdominal discomfort. Rare episodes of exacerbations during treatment suggest insufficient effectiveness of this drug. An option to achieve results in such a situation is to use a class of genetically engineered biological drugs such as IL-1 inhibitors.

Familial Mediterranean fever is a rare pathological condition, but doctors of various clinical specialties should be wary of its detection. Achieving treatment success requires constant monitoring of the patient's condition, prescribing therapy with colchicine or IL-1 inhibitors from the moment of diagnosis.

Keywords: autoinflammatory syndromes, familial Mediterranean fever, FMF, periodic disease, colchicine, colchicine resistance, IL-1 inhibitors, clinical case

Введение

Благодаря внедрению современных технологий диагностики увеличивается частота выявления пациентов с различными орфанными заболеваниями, в том числе с аутовоспалительными синдромами (АВС). К числу таких АВС относится семейная средиземноморская лихорадка (ССМЛ, периодическая болезнь) [5].

ССМЛ представляет собой аутовоспалительное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена *MEFV*, которое характеризуется возникновением рецидивирующей лихорадки и воспаления брюшины, плевры, перикарда и синовиальных оболочек суставов, сопровождающимися сильными болями в них.

Несмотря на то, что ССМЛ и другие семейные синдромы периодической лихорадки были описаны только во второй половине XX века, упоминания периодических лихорадок можно найти в медицинских трактатах с глубокой древности [7].

Данное патологическое состояние встречается особенно часто среди турок, армян, сефардских евреев и жителей Северной Африки [6]. Распространенность ССМЛ во всем мире примерно оценивается в 100 тыс. человек [6].

В России наибольшая частота встречаемости этого АВС наблюдается в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, где чаще всего базируются армяне, азербайджанцы, турки, аварцы, ингуши и др. Кроме того, предполагается увеличение таких пациентов в таких мегаполисах, как Москва и Санкт-Петербург [4].

Ген *MEFV*, мутации которого наблюдаются при ССМЛ, кодирует экспрессию белка пирин. Пирин вырабатывается в моноцитах, эозинофилах, дендритных клетках, нейтрофилах, фибробластах и принимает участие в синтезе $IL-1$, являющегося самым сильным индуктором воспаления [1].

Заболевание имеет выраженную медико-социальную значимость, т. к. поражает молодых и социально-активных людей, что нарушает их способность к обучению и трудовой деятельности, а в ряде случаев приводит к преждевременной смертности. У женщин отмечается негативное влияние на фертильность из-за риска развития тубоовариальных спаек, связанных с фиброзом брюшины в исходе воспалительных эпизодов [3]. Имеются указания на возможность коморбидной ассоциации с болезнью Бехчета, что рядом специалистов связывается с носительством мутантного гена *MEFV* [8]. Мутации гена *MEFV* также ассоциированы с воспалительными процессами, не связанными с ССМЛ, включая

ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит, синдром фибромиалгии, язвенный колит, анкилозирующий спондилит [2, 6].

Цель работы — сформировать обзор актуальных рекомендаций по диагностике и терапии ССМЛ, а также представить собственное клиническое наблюдение данной патологии.

Материалы и методы

Проведен выборочный анализ литературы за последние 5 лет (2020–2024) в наукометрических базах данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Российском индексе научного цитирования (www.elibrary.ru). Проанализированы актуальные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ССМЛ.

Представлено собственное клиническое наблюдение пациента с ССМЛ. Добровольное информированное согласие больного на обезличенную публикацию данных его медицинской документации получено.

Результаты и обсуждение

Сочетание рецидивирующих приступов серозитов различных локализаций (брюшная, плевральная, перикардальная полость или синовиальная оболочка сустава) в сочетании с гипертермией у молодого пациента или ребенка должно ориентировать врача на выявление ССЛ с возможной генетической верификацией патологии.

Первый приступ ССМЛ часто возникает в детском возрасте, и обычно он приходится на период до 20 лет. Все приступы развиваются в течение 2–4 часов и длятся от 6 часов до 4 дней. Иногда она сопровождается эритематозной сыпью (иногда — «рожеподобной») или головной болью. Провоцировать приступы могут разнообразные факторы, в частности это переохлаждение, инфекционные заболевания, травмы, а также высококалорийная диета, богатая легко усваиваемыми углеводами и триглицеридами.

Основными клиническими проявлениями болезни являются лихорадка — у 93,3%, абдоминалгии — у 80,7%, артралгии — у 66,9%, торакалгии — у 40,2%, мышечные симптомы — у 36,3%, вовлечение кожи — у 31,2%, афты ротовой полости — у 28,6%, поражение почек — у 15,4%, рецидивирующий орхит — у 3,5% пациентов [1].

Классическая клиническая картина системной средиземноморской лихорадки в отсутствие настороженности врачей первичного звена (врачей-педиатров, врачей общей практики (семей-

ТАБЛИЦА 1. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ССМЛ

TABLE 1. METHODS OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL RESEARCH FOR FMF

Показатель Index	На этапе диагностики At the diagnostic stage	При обострениях During exacerbations	Для выявления осложнений To identify complications	Для оценки эффективности / безопасности терапии To assess the effectiveness / safety of therapy
Молекулярно-генетическая идентификация гена MEVF Molecular genetic identification of the MEVF gene	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Клинический анализ крови включая определение СОЭ Clinical blood test including determination of ESR	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Высокочувствительный СРБ High sensitivity SRP	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Протеинурия Proteinuria	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
АЛТ, АСТ, КФК Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Сывороточный амилоид Serum amyloid	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
УЗИ серозных полостей и почек Ultrasound of serous cavities and kidneys	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Эндоскопическое исследование с биопсией для получения материала и анализ на амилоид Endoscopic examination with biopsy to obtain material and analysis for amyloid	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No
Нефробиопсия Nephrobiopsy	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No

ных врачей), врачей-терапевтов) и отделений экстренной медицинской помощи (врачей-хирургов, врачей-гастроэнтерологов и др.) затрудняет установление диагноза.

Диагноз ССМЛ должен устанавливаться врачами-ревматологами, врачами-генетиками или врачами-нефрологами, имеющими опыт выявления и ведения таких пациентов. В основе диагностики применение нескольких вариантов критериев, среди которых наиболее чувствительными считаются Eurofever/PRINTO [1, 4, 5, 7].

Пациенты для установления диагноза и дальнейшего мониторинга состояния нуждаются в

динамическом лабораторном и инструментальном исследовании (табл. 1).

Несмотря на то, что приступы, как правило, проходят спонтанно, ССМЛ имеет важное клиническое значение. Без лечения, предотвращающего обострения, ССМЛ может привести к серьезному вторичному системному амилоидозу, с потенциальным развитием снижения почечной функции. Кроме того, у пациентов нередко развивается анемия хронического заболевания, спаечная болезнь в результате рецидивирующих серозитов и возможных ревизий брюшной полости, которые выполняются при неясных болях в

животе, для женщин типично развитие бесплодия [4].

Как и при многих других заболеваниях терапия проводится до намеченной цели, которая заключается в следующих элементах [6]:

- добиться полного разрешения эпизодов обострения ССМЛ в отсутствии явных провоцирующих факторов;

- нормализовать субклиническое воспаление в период между обострениями;

- предотвратить отдаленные осложнения, включая АА амилоидоз, или замедлить их прогрессирование.

В качестве начального терапевтического агента, который назначается в обязательном порядке после установления диагноза ССМЛ, используется колхицин. Первоначальная доза колхицина составляет $\leq 0,5$ мг/сут для детей в возрасте менее 5 лет, $0,5$ мг/сут – для детей от 5 до 10 лет и 1 мг/сут для детей от 10 до 18 лет и для взрослых. При сохранении эпизодов обострения доза постепенно увеличивается до максимальной, это 1 мг/сут для детей в возрасте младше 5 лет, 2 мг/сут – для детей препубертатного периода и 3 мг/сут для подростков в постпубертатный период и взрослых [7]. Несмотря на оптимальное лечение, около 5% пациентов вообще не реагируют на максимально переносимую дозу колхицина, а от 20% до 40% – характеризуются неполным ответом в виде частичного контроля эпизодов лихорадки и серозитов [8]. Лабораторными маркерами колхицинорезистентности являются появление клинически значимой протеинурии на фоне применения данного препарата, сохраняющийся повышенный уровень высокочувствительного СРБ, а также выявление сывороточного амилоида.

Прием колхицина требует мониторинга токсичности – диспепсические симптомы, повышение АЛТ, АсТ, ЩФ, ГГТП, лейкопения, нейромиопатия, азооспермия [6].

При колхицино-резистентности и неполном контроле симптомов используется группа ингибиторов ИЛ-1. Существует три различных типа ингибиторов ИЛ-1: 1) анакинра является человеческим рекомбинантным негликозилированным аналогом антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra); 2) рилонацепт представляет собой гибридный белок, сконструированный таким образом, чтобы содержать внеклеточный домен рецептора интерлейкина-1 типа I, слитый с Fc-частью IgG1; 3) канакинумаб – это полностью гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, специфично действующее против ИЛ-1 β [4, 6, 7]. Изучается возможность использования препаратов, которые действуют на ИЛ-6 [6].

Клиническое наблюдение

Больной мужчина, армянин, 31 год. Отмечает жалобы на 4–5-дневные крайне выраженные приступы болей в животе с явлениями вздутия на фоне повышения температуры тела в подмышечной впадине до 39 °С, артралгии, прием спазмолитиков и анальгетиков не эффективен. С течением времени наблюдается нарастание продолжительности приступов с 1 до 5 дней, более высокая гипертермия во время приступа. До диагностики заболевания неоднократно поступал по экстренным показаниям в приемно-диагностические отделения многопрофильных больниц, исключалась картина «острого живота».

По образованию врач, заболел 8 лет назад с болей в животе, артралгий, гипертермии. Учитывая этническую принадлежность (армянин), заподозрена ССМЛ и был направлен на молекулярно-генетическое исследование.

Лабораторные данные на момент постановки диагноза лейкоцитоз – $15,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 35 мм/ч, СРБ – до 238 мг/л (норма до 5), ферритин – 405 нг/л, мочевиная кислота – 428 ммоль/л, сывороточный амилоид SSA – 0,8 мг/л, креатинин – 88 мкмоль/л, СКФ (ЕPI) – 94 мл/мин/м².

До получения результатов молекулярно-генетического тестирования был выставлен предварительный диагноз: «Вероятная семейная средиземноморская лихорадка: приступы лихорадки, суставной синдром, абдоминальный синдром, вторичная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек С1». Возможность заподозрить ССМЛ возникла в связи с наличием 2 критериев Eurofever/PRINTO: продолжительность эпизодов 1–3 дня в сочетании с болями в животе.

Генетическое исследование позволило выявить мутацию гена MEFV с.2080A>G (p.Met694Val; p.M694V) и с.2177T>C (p.V726A) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Был выставлен достоверный диагноз ССМЛ.

5 лет назад начат прием колхицина $1,5$ – 3 мг/сут. После начала приема колхицина частота приступов снизилась с 2–4 раз в месяц до 3 раз в год, и их длительность сократилась с 5 до 2 дней, также практически перестали болеть суставы. После приема колхицина возникают 2–3-часовые эпизоды дискомфорта в животе, тошнота, диарея, преимущественно в вечерние часы. Полного купирования симптомов заболевания не отмечается. Пациент по образованию врач, понимает потенциальные осложнения, что обуславливает его высокую комплаентность.

Учитывая недостаточную эффективность терапии колхицином, принято решение о назначении ГИБП блокатора ИЛ-1, однако лечение еще

не начато. Выполнена биопсия двенадцатиперстной кишки — исключен амилоидоз. С учетом сопутствующей артериальной гипертензии пациент получает периндоприл А 2,5 мг 1 раз в сутки (целевой уровень АД 120/80 мм рт. ст.). Осуществляется динамическое наблюдение.

В приведенном наблюдении отмечается, что у пациента молодого возраста, армянина, выявлялись повторяющиеся эпизоды лихорадки и болей в животе, а также легких артралгий. Эти симптомы требовали периодических обращений в приемно-диагностические отделения многопрофильных стационаров. Диагноз ССМЛ был заподозрен спустя 3 года от начала этих клинических проявлений, вначале установлен на основании критериев Eurofever/PRINTO, а затем подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Иницированная терапия колхицином в значительной степени позволила контролировать симптомы заболевания, однако полной ликвидации проявлений не обеспечила. Использование ингибиторов ИЛ-1 в таких условиях более перспективно для пациента, т. к. позволяет минимизировать возможные побочные эффекты колхицина, более надежно предупредить развитие

такого грозного осложнения, как АА-амилоидоз, также рациональным является назначение этого класса лекарственных средств при выявлении амилоидоза на фоне проводимой терапии колхицином.

Заключение

ССМЛ является редким АВС, который встречается у особых этнических групп (армяне, азербайджанцы, турки, аварцы, ингуши и др.) и требует своевременной диагностики в детском или молодом возрасте. Пациенты могут оказаться в поле зрения врачей-педиатров, врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей — аллергологов-иммунологов, врачей-ревматологов и врачей-нефрологов, которые должны иметь диагностическую настороженность. Лечение осуществляется колхицином или ингибиторами ИЛ-1. Своевременная и эффективная терапия способна предупредить возникновение жизнеопасных осложнений или сдержать их прогрессирование, в частности системного АА-амилоидоза.

Список литературы / References

1. Ахмедов В.А., Морова Н.А., Бикбавова Г.Р., Панова Т.Ю., Баранова О.Е., Егорова К.А. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор литературы и случай из практики // Медицинский оппонент, 2023. № 1. С. 59-64. [Akhmedov V.A., Morova N.A., Bikbavova G.R., Panova T.Yu., Baranova O.E., Egorova K.A. Family Mediterranean fever: literature review and case study. *Meditisinskiy opponent = Medical Opponent*, 2023, no. 1, pp. 59-64. (In Russ.)]
2. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Третьякова Т.В., Панова Т.Ю. Семейная средиземноморская лихорадка: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач, 2023. Т. 26, № 6. С. 101-104. [Bikbavova G.R., Akhmedov V.A., Tretyakova T.V., Panova T.Yu. Familial Mediterranean fever: issues of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*, 2023, Vol. 26, no. 6, pp. 101-104. (In Russ.)]
3. Кирсанова Т.В., Яроцкая В.Ю., Клименченко Н.И., Владыкина М.А. Некупируемое обострение периодической болезни во время беременности // Акушерство и гинекология, 2021. № 8. С. 230-235. [Kirsanova T.V., Yarotskaya V.Yu., Klimenchenko N.I., Vladykina M.A. Unrelieved exacerbation of familial mediterranean fever during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2021, no. 8, pp. 230-235. (In Russ.)]
4. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Куцев С.И., Лиля А.М., Поляков А.В., Дубиков А.И., Захарова Е.Ю., Моисеев С.В., Рамеев В.В., Бабаева А.Р., Елисеева Л.Н., Никишина И.П., Торгашина А.В., Самигуллина Р.Р., Салугина С.О., Федоров Е.С., Аношенкова О.Н. Резолюция совещания экспертов: нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России // Научно-практическая ревматология, 2021. Т. 9, № 1. С. 111-114. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Kutsev S.I., Lila A.M., Polyakov A.V., Dubikov A.I., Zakharova E.Yu., Moiseev S.V., Rameev V.V., Babaeva A.R., Eliseeva L.N., Nikishina I.P., Torgashina A.V., Samigullina R.R., Salugina S.O., Fedorov E.S., Anoshenkova O.N. Resolution of the scientific advisory board: unresolved issues of familial mediterranean fever in Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2021, Vol. 59, no. 1, pp. 111-114. (In Russ.)]
5. Салугина С.О., Федоров Е.С., Каледа М.И. Генно-инженерные биологические препараты при основных моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Опыт применения в ревматологической практи-

ке // Современная ревматология, 2021. Т. 15, № 4, С. 24-30. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kaleda M.I. Biological disease-modifying antirheumatic drugs in the main monogenic autoinflammatory diseases treatment. Experience of application in rheumatological practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*, 2021, Vol. 15, no. 4, pp. 24-30. (In Russ.)]

6. Georjgin-Lavialle S., Savey L., Cuisset L., Boursier G., Boffa J.J., Delplanque M., Bourguiba R., Monfort J.B., Touitou I., Grateau G.; Collaborators; Kone-Paut I, Hentgen V. French protocol for the diagnosis and management of familial Mediterranean fever. *Rev. Med. Interne*, 2023, Vol. 44, no. 11, pp. 602-616.

7. Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S., Prigione I., Penco F., Papa R., Volpi S., Caorsi R., Gattorno M. An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 11, 9584. doi: 10.3390/ijms24119584.

8. Mir A., Ivory C., Cowan J. Concurrence of familial Mediterranean fever and Behçet's disease: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.*, 2023, Vol. 17, no. 1, 438. doi: 10.1016/j.revmed.2023.10.441.

Авторы:

Калягин А.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск; профессор кафедры естественно-научных дисциплин Пуцунского филиала ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва; врач-ревматолог ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия

Стельмах Ю.Л. — врач-ревматолог ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия

Антипова О.В. — заведующая ревматологическим центром ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия

Меньшикова Л.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Орлова Г.М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

Authors:

Kalyagin A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Introduce of Internal Medicine, Irkutsk State Medical University, Irkutsk; Professor, Department of Natural Sciences, Russian Biotechnological University, Moscow; Rheumatologist, Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russian Federation

Stelmakh Yu.L., Rheumatologist, Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russian Federation

Antipova O.V., Head, Rheumatology Center, Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russian Federation

Menshikova L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Orlova G.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Синькова Г.М. — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

Синьков А.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

Рыжкова О.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

Козлова Н.М. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия;

Балабина Н.М. — д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Иркутск, Россия

Sinkova G.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Introduce of Internal Medicine, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Sinkov A.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Introduce of Internal Medicine, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Ryzhkova O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Kozlova N.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Balabina N.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Поступила 01.04.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 18.04.2024

Received 01.04.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 18.04.2024