

© Л.Н. Елисеева, М.И. Бочарникова, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

ТРИ СЛУЧАЯ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.Н. Елисеева, М.И. Бочарникова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Представлены три клинических наблюдения за пациентами с редким и одним из древнейших генетических заболеваний, которое, по современным представлениям, относится к группе аутовоспалительных болезней, а именно с семейной средиземноморской лихорадкой. В описанных случаях впервые диагноз установлен во взрослом возрасте. Основная цель описания данных случаев — привлечь внимание врачей практического звена к возможности ранней диагностики и адекватной патогенетической терапии данной когорты пациентов, имеющих этническую предрасположенность, но проявляющуюся независимо от места современного проживания.

Ключевые слова: лихорадка, периодическая болезнь, абдоминальный синдром, дефекты гена MEFV, аутовоспалительные заболевания

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Бочарникова М.И. Три случая поздней диагностики периодической болезни. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):94-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

Контактное лицо: Людмила Николаевна Елисеева, Yeliseyeva@mail.ru

THREE CASES OF LATE DIAGNOSIS OF PERIODIC ILLNESS

L.N. Eliseeva, M.I. Bocharnikova

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

Presented are three clinical observations of patients with a rare, but one of the oldest, genetic disease, which according to modern concepts belongs to the group of autoinflammatory diseases — familial Mediterranean fever. In the cases described, the diagnosis was first made in adulthood. The main purpose of the description of these cases is to draw the attention of practitioners to the possibility of early diagnosis and adequate pathogenetic therapy of this cohort of patients with an ethnic predisposition, but manifested regardless of the place of modern residence.

Key words: fever, periodic illness, abdominal syndrome, defects in the MEFV gene, autoinflammatory diseases

For citation: Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I. Three cases of late diagnosis of periodic illness. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):94-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-94-99

Corresponding author: Liudmila N. Eliseeva, Yeliseyeva@mail.ru

Лихорадочный синдром относится к одной из сложнейших проблем современной медицины, которая требует широкого кругозора у врача первичного контакта с лихорадящим пациентом, что определяет направление диагностического поиска и максимальную эффективность возможной терапии. В последние годы особое внимание уделяется пациентам с редкими генетическими заболеваниями в связи с изменившимися возможностями по их диагностике и терапии. К таким заболеваниям относится группа криопирин и пирин-зависимых лихорадок, в которую входит одна из древних болезней «Семейная средиземноморская лихорадка» (ССЛ). Заболевание имеет много эпонимических названий (пароксизмальный синдром Джэйнуэ-Мозенталя, периодический перитонит, синдром

Рейманна, болезнь Сигала-Маму, периодическая болезнь, армянская болезнь, еврейская болезнь), оно хорошо описано в медицинской литературе. В настоящее время особый интерес к пациентам с периодической болезнью (ПБ) обоснован появившимися новыми возможностями эффективной терапии средствами патогенетической направленности. Дополнительная актуальность ранней диагностики этого заболевания обусловлена достаточно частым развитием системного амилоидоза, формирование которого может быть предотвращено или замедленно при раннем назначении противовоспалительных препаратов. Поэтому информированность врачей о клинических вариантах периодической болезни значимо с практической точки зрения. Мы хотим поделиться нашими наблюдениями об

особенностях развития и возможностях диагностики семейной средиземноморской лихорадки у нескольких пациентов, жителей г. Краснодара и Краснодарского края. Все пациенты подписали информированное согласие на обследования и обработку персональных данных.

Случай 1. Пациент А., 40 лет, армянин по национальности, обратился по рекомендации своего родственника. Жалобы на периодически возникающие боли в животе, которые наступают внезапно, начинаясь с диареи и озноба с повышением температуры до 38–39 градусов. Боли в животе колющего характера, начинаясь в правом подреберье, затрагивают постепенно вовлекающиеся в процесс отделы брюшной полости от правого подреберья вниз налево до левой подреберной зоны, боль охватывает весь живот, пациент не хочет ни с кем общаться, уединяется в своей комнате, лежит, поджав колени, практически не двигается. Продолжительность приступов составляет 3–4 дня, пик болей приходится на первый день. Затем боли проходят самостоятельно независимо от применяемой терапии, и пациент чувствует себя совершенно здоровым. Попытка многочисленных обследований вне приступа отклонений от нормы ни в анализах, ни со стороны внутренних органов не выявляет, и со стороны врачей возникает предположение об аггравации.

Больным себя считает с 15 лет, когда приступы развивались редко (1–2 раза в год), но после 30 лет приступы болей в животе стали возникать чаще — до 1 раза в 1,5–2 месяца. Препараты, назначаемые гастроэнтерологами, существенно не влияли на частоту и выраженность приступов. В анамнезе гепатит «С», стойко излечен 10 лет назад.

Объективные данные: удовлетворительное питание, физически хорошо сложен, занимается в тренажёрном зале, физикальные данные без существенных отклонений от нормы. В анализах (исследования проводились после приступа): моча — эритроциты 7–14 в п/зр (норма до 5), белок 0,047 г/л; в общем анализе крови СОЭ 5 мм/час, лейкоциты $13,7 \times 10^9$ /л, результаты биохимических исследований в пределах нормы. Во время приступов болей лабораторные исследования не проводились. У тёти пациента имеются аналогичные приступы, но развиваются реже, и она специально не обследовалась. Выписка истории болезни вместе с «сухой каплей крови» была представлена в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова». В результате секвенирования всего 10 экзона гена MEFV, в котором локализовано 90% мутаций, регистрируемых при «периодической болезни», обнаружен патогенный вариант

c.2177T > C (p.Val726Ala; p.V726A) в гомозиготном состоянии. Диагноз «Периодическая болезнь» молекулярно-генетическими методами подтверждён, клинические данные тоже соответствуют этому диагнозу.

Обсуждение

В данном случае мы столкнулись с вариантом типичного абдоминального проявления ПБ (асептический перитонит с острой абдоминальной болью регистрируется у 82–98% пациентов), которая подтверждена генетическими исследованиями только через 25 лет от начала клинических проявлений.

Ген, ответственный за ПБ, клонированный в 1997 г. и обозначенный MEFV (MEditerranean FeVer) располагается в коротком плече 16-й хромосомы [1, 2]. Тогда же были идентифицированы 8 основных мутаций гена [3, 4]. Носительство этого гена выявляется с разной частотой среди определенных популяций, причем среди армян, иракских евреев и евреев-ашкенази распространен гаплотип C (ARM3/DRUZE), характеризующийся заменой аланина на валин в 726 положении (V726A-мутация). Это и было выявлено у пациента А.

Для клинической диагностики в настоящее время предлагается использовать некоторые критерии, адаптированные ко взрослой или детской популяции. Наиболее распространены критерии Тель-Хашомер [5, 6].

Диагностические критерии Тель-Хашомер

1. Большие критерии:

- эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит);
- АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания;
- терапевтический ответ на колхицин.

2. Малые критерии:

- рецидивирующие атаки лихорадки;
- рожеподобная эритема на коже;
- наличие ССЛ среди родственников 1-й линии родства.

Интерпретация: определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого + 2 малых критериев. Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критериев.

Среди клинически доступных и часто используемых критериев указываются и критерии A. Livnech и соавт. 1997 г. [7]:

Большие критерии:

Типичные атаки: 1. Перитонит (генерализованный). 2. Плеврит (односторонний) или перикардит. 3. Моноартрит (коленного, тазобедренного, голеностопного суставов).

Малые критерии:

1 – 3. Неполная атака с вовлечением ≥ 1 из следующих локализаций: живот, грудная клетка, сустав, нагрузочная боль в ногах, хороший ответ на терапию колхицином.

Поддерживающие критерии:

1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе.

2. Принадлежность к соответствующей этнической группе.

3. Возраст начала заболевания до 20 лет.

4 – 9. Характеристика атаки:

5. Тяжелая, приковывающая к постели.

6. Спонтанное разрешение атаки.

7. Наличие бессимптомных промежутков.

8. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов в клиническом анализе крови, СОЭ, сывороточный амилоид А и/или фибриноген.

9. Эпизоды протеинурии / гематурии.

10. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса.

11. Кровнородственный брак родителей.

Для постановки диагноза необходимо соответствие ≥ 1 большим критериям, или ≥ 2 малым критериям, или 1 большому + ≥ 5 поддерживающим критериям, или 1 малому + ≥ 4 поддерживающим критериям из числа первых 5.

В приведённом случае пациент А, принадлежащий к соответствующей этнической группе, имел классические клинические проявления периодической болезни в виде большого критерия — рецидивирующего асептического перитонита с лихорадкой, который спонтанно разрешался при отсутствии объяснений этой клиники другими патологическими процессами. В настоящее время пациент начал прием колхицина, положительный ответ на который в виде урежения атак и уменьшения их выраженности также является подтверждающим критерием заболевания. В литературе указывается на возможность развития микрогематурии и протеинурии $\geq 0,5$ г/сут во время приступа FMF, но стойкая протеинурия у больного с высокой степенью вероятности указывает на развитие амилоидоза почек [8]. Следовательно, пациент нуждается в наблюдении терапевтом, информированным о данном заболевании и возможных осложнениях.

Случай 2. Пациентка Н., 36 лет, армянка по национальности, с 11-летнего возраста в основном на фоне месячных отмечала появление болей в животе и «скованности» (спазм мышц брюшной стенки), которые начинаются из подреберья с одной стороны, распространяются вниз живота и далее на 2 – 3-й день поднимаются вверх до противоположной реберной

дуги. Месячные минимизируются. На фоне этих болей всегда возникает озноб и повышение температуры, купирующейся нимесилом, температура снижается с выраженной потливостью, однако боли проходят только через 4 – 5 дней. Пациентка очень красочно описывает болевые ощущения в животе: «болит каждая мышца — живот как большой синяк, к нему невозможно притронуться». С 25-летнего возраста принимала колхицин 1 мг в сутки, отмечала некоторое улучшение, но далее наступила беременность, во время которой никаких препаратов не принимала, чувствовала себя хорошо, приступы не возобновлялись на фоне беременности и кормления грудью. После вторых родов через 6 месяцев вновь появились типичные боли в животе, повторный прием колхицина в течение 1 года существенного улучшения не вызвал, поэтому она прекратила приём препарата. По совету родственников и знакомых принимала отвары имбиря, что приносило некоторое облегчение, уменьшая выраженность болевых ощущений. На момент осмотра пациентка имеет излишний вес (ИМТ 31,6 кг/м²) и отмечает, что коррекция питания со снижением её общей калорийности и доли жирной пищи сопровождается некоторым уменьшением выраженности болевых проявлений и урежением частоты приступов. На фоне приступов отмечала появление высыпаний по типу акне на коже подбородка и спины (в большей степени связывает эти изменения с приёмом сладостей). Неоднократно обследовалась в гастроэнтерологическом отделении краевой больницы, достоверных значимых изменений в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не выявлено. Вне приступа лабораторные показатели в норме, во время приступа лабораторные исследования не проводились.

Интересен семейный анамнез пациентки. У старшего брата, который проживает в Москве, также отмечаются ежемесячные приступы болей в животе, но от предложенного обследования он пока еще воздерживается. У среднего брата во время службы в армии дважды проводилось оперативное лечение в связи с наличием приступов болей в животе с признаками кишечной непроходимости. После оперативного вмешательства приступы не повторялись уже на протяжении 18 лет. У 16-летней племянницы нашей пациентки (дочь среднего брата) в 13 лет с началом месячных появились типичные приступы болей в животе, в настоящее время запланирована госпитализация в детскую краевую больницу, предполагается генетическое обследование.

Выписка истории болезни пациентки Н. вместе с «сухой каплей крови» была также направ-

лена в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. ак. Н.П. Бочкова». В результате секвенирования всего 10 экзона гена MEFV, в котором локализовано 90% мутаций, регистрируемых при «периодической болезни», обнаружен патогенный вариант с.2080A >G (p.Met694Val; p.M694V) в гомозиготном состоянии. Диагноз «Периодическая болезнь» молекулярно-генетическими методами подтверждён, клиническая картина также соответствует обоим вариантам предлагаемых критериев.

Обсуждение

В клиническом примере 2 генетические исследования выявили одну из самых распространенных мутаций гена MEFV (M694V) с заменой валина на метионин в 694 положении. По данным эпидемиологических исследований, установлено, что подобные мутации наиболее часто обнаруживают у носителей из числа североафриканских евреев и реже — среди иракских евреев, армян, арабов и турков. Считают, что все эти люди имели одного общего предка [9].

Патогенез клинических проявлений приступов ПБ связывают с развитием асептического воспаления, опосредованного фагоцитарной активностью нейтрофилов, отражающих систему врожденного иммунитета. Ген MEFV продуцирует белок пирин, его также называют «маренострин» от латинского *Mare Nostrum* (Средиземное море). В норме пирин тормозит дегрануляцию нейтрофилов и угнетает их адгезивные свойства, что ослабляет чрезмерную реакцию иммунной системы. У пациентов с точечными дефектами гена MEFV (при замене отдельных аминокислот) нарушается структура пирина и, соответственно, изменяется его функция контроля активности воспалительного ответа с гиперпродукцией ИЛ-1 β (интерлейкин 1-бетта), что ведет к развитию воспаления [10, 11]. Рассматривается и стимуляция ИЛ-1 опосредованного воспаления через нарушение активности «пириновой инфламасомы» (супрамолекулярного комплекса), участвующей в реакциях прокаспазы-1, стимулируется активность системы ИЛ-1 β и других про- и противовоспалительных цитокинов (ИФН γ , мРНК, ИЛ-6 и ИЛ-8 в циркулирующих лейкоцитах), что определяет наличие субклинического воспаления с возможным формированием системного амилоидоза [12, 13, 14].

Основой лечения ПБ считают применение колхицина, который внедрен в лечебную практику с 1972 г. и значительно улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, достоверно снижая вероятность развития амилоидоза [15, 16].

Суточная доза колхицина колеблется в зависимости от возраста, но превышение 2 мг/сутки считается нерациональным. Симптоматический антипиретический эффект могут оказывать нестероидные противовоспалительные препараты [17], которые использует наша пациентка. Вместе с тем, во втором описанном случае мы встретились со вторичной неэффективностью колхицина, что стало причиной отказа больной от его дальнейшего применения. В настоящее время разработаны новые генно-инженерные лекарственные препараты, включая и блокаторы ИЛ-1 β , на которые возлагаются большие надежды в плане не только коррекции клинических проявлений ПБ, но и профилактики формирования амилоидоза [18, 19]. Пациентка из второго случая пока воздерживается от обсуждения вопроса применения препаратов генноинженерного ряда.

Случай 3. Пациентка М., 36 лет, армянка по национальности. Наблюдается сотрудниками кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в течение 15 лет в связи с периодическими болями и припуханием голеностопных, лучезапястных суставов, особенно после физических нагрузок. При первичном обследовании ей был задан вопрос о наличии периодической болезни у родственников и вообще о её знании о периодической или «армянской болезни», что вызвало у нее крайнее удивление. В этом плане ответы больной на вопросы о состоянии других органов не позволили продолжить обследование в направлении генетического исследования. В связи с наличием у пациентки клинически выраженного синдрома гипермобильности суставов и связи суставных жалоб с физическими нагрузками (занятие фитнес-тренировками) рекомендовались профилактические воздействия с использованием ортезов, исключение упражнений на растяжение, применение хондропротективных препаратов. Пациентка появлялась с периодичностью 3 – 5 лет и только с жалобами на суставной синдром. Во время последней консультации 3 года назад удалось установить, что у уже повзрослевшей пациентки имеются проблемы с желудочно-кишечным трактом в виде периодически возникающих болей, по поводу которых неоднократно обследуется у гастроэнтеролога. После многочисленных обследований гастроэнтеролог рекомендовал генетическое обследование на наличие лактозной непереносимости, а мы рекомендовали генетическое обследование на наличие ПБ. Перечисленные исследования были выполнены через 1,5 года, причём установлен гомозиготный дефект в гене MCM6 (-13910 C>T в гене LCT. Генотип CC, связанный с низкой активностью лактазы, ассоциирован с непереноси-

мостью лактозы, что определяет повышенный риск развития клинических симптомов лактазной недостаточности при употреблении молока и неферментированных молочных продуктов). Одновременно в лаборатории HELIX выявлена мутация pM694V (pMet694Val; rs61752717) гена MEFV в гетерозиготном состоянии. Будучи в Армении по семейным делам, пациентка обратилась для консультации к специалисту по периодической болезни, который с учётом клиники и имеющихся генетических исследований подтвердил диагноз ПБ. Даны рекомендации по применению колхицина. В настоящее время пациентка М. в течение месяца использует безлактозную диету, принимает колхицин и ведет дневник наблюдения.

Обсуждение

Безусловно в третьем случае ещё рано говорить об эффективности проводимой терапии, однако вопросы в отношении диагноза остаются открытыми. Во-первых, можно ли суставной синдром расценивать как проявление периодической болезни или рецидивирующие реактивные синовиты возникают в связи с гипермобильным синдромом? Во-вторых, можно ли с достоверностью устанавливать диагноз ПБ в случае гетерозиготного дефекта гена MEFV или клиника болей в животе связана с достоверным (генетически подтвержденным) дефектом в гене MСМ6⁺ — непереносимостью лактозы? Мы надеемся, что дальнейшее наблюдение за паци-

енткой, а возможно, и дополнительный поиск наличия генетических дефектов в других экзонах гена MEFV позволят разрешить эти вопросы и профилактировать формирование осложнений в виде амилоидного поражения внутренних органов [20, 21, 22].

Выводы

Представленные описания трёх клинических случаев подтверждают наличие взрослых пациентов с недиагностированной периодической болезнью в Краснодарском крае, а вероятно и во всем ЮФО. Необходима популяризация современных данных о клинических вариантах течения периодической болезни, возможностях генетической идентификации разных типов дефектов и арсенале терапевтических воздействий. Общение с пациентами даже с уже установленным диагнозом выявило у них большую потребность в общении с другими больными этой патологией и регулярном консультировании врача, имеющего знания в вопросах ведения данной патологии. В указанном аспекте важно создание региональных «пациентских» организаций, курируемых врачами, которые могли бы ответить на вопросы пациентов о их состоянии и необходимых обследованиях их родственников.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90(4):797-807. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5
2. Pras E, Aksentijevich I, Gruber L, Balow J.E., Prosen L, B.S., Dean M et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13. DOI: 10.1056/NEJM199206043262301.
3. Aksentijevich I, Pras E, Gruber L, Shen Y, Holman K, Helling S, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):451-61. PMID: 8328461
4. Levy EN, Shen Y, Kupelian A, Kruglyak L, Aksentijevich I, Pras E, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. *Am J Hum Genet*. 1996;58(3):523-34. PMID: 8644712
5. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1516-20. DOI: 10.1002/art.23475
6. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227-53. DOI: 10.1016/0002-9343(67)90167-2
7. 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):1879-85. DOI: 10.1002/art.1780401023
8. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004;75(2):92-9. PMID: 15481697.
9. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):586-99. DOI: 10.1097/bor.0000174210.78449.6b
10. Repa A, Bertsias GK, Petraki E, Choulaki C, Vassou D, Kambas K, et al. Dysregulated production of interleukin-1 β upon activation of the NLRP3 inflammasome in patients with familial Mediterranean fever. *Hum Immunol*. 2015;76(7):488-95. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.007
11. Stoffels M, Szperl A, Simon A, Netea MG, Plantinga TS, van Deuren M, et al. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):455-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202580
12. Manukyan GP, Ghazaryan KA, Ktsoyan ZhA, Tatyana MV, Khachatryan ZA, Hakobyan GS, et al. Cytokine profile of Armenian patients with Familial Mediterranean fever. *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):920-2. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.03.017
13. Ibrahim JN, Chouery E, Lecron JC, Mégarbané A, Medlej-Hashim M. Study of the association of IL-1 β and IL-1RA gene

- polymorphisms with occurrence and severity of Familial Mediterranean fever. *Eur J Med Genet*. 2015;58(12):668-73. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.11.007
14. Migita K, Izumi Y, Fujikawa K, Agetatsu K, Masumoto J, Jiuchi Y, et al. Dysregulated mature IL-1 β production in familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):660-5. DOI: 10.1093/rheumatology/keu359
15. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. *Клиницист* 2008;2:6–15. eLIBRARY ID: 14310188
16. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Ak-sentijevich I, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood*. 2001;98(3):851-9. DOI: 10.1182/blood.v98.3.851
17. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003;162:449–54. DOI: 10.1007/s00431-003-1223-x.
18. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):59-64. eLIBRARY ID: 35649678
19. Metyas S., Arkfeld D.G., Forrester D.M., Ehresmann G.R. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheum* 2004;10:134–7. DOI: 10.1097/01.rhu.0000128856.13595.eb
20. Айвазян А.А. *Периодическая болезнь*. Ереван, 1982.
21. Пепоян А.З., Арутюнян Н., Григорян А., Цатурян В.В., Манвелян А.М., Диланян Е. и др. Некоторые клинические характеристики крови у больных семейной средиземноморской лихорадкой армянской популяции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;6:46-47. eLIBRARY ID: 23797654
22. Щаднева С.И., Устинова Е.Е., Белозерцева Л.В., Горбунов В.В., Курбатова Н.С. Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом. *Клиницист*. 2018;12(2):37-42. DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-37-42

Информация об авторах

Елисева Людмила Николаевна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru

Бочарникова Марина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8999-6331. E-mail: m.bocharnikova@mail.ru

Information about the authors

Liudmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med), Prof, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia ORCID 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru

Marina I. Bocharnikova, Cand. Sci. (Med), Associated Prof, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8999-6331. E-mail: m.bocharnikova@mail.ru

Получено / Received: 07.05.2021

Принято к печати / Accepted: 02.06.2021