

Абдоминальный синдром при моногенном аутовоспалительном заболевании – только ли семейная средиземноморская лихорадка?

Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Вольф Н.Г.²

¹Лаборатория ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Москва; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А

Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, тошнота, рвота, диарея, являются частыми симптомами аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Абдоминальная симптоматика, отражающая серозит, представляет собой один из наиболее важных классификационных и диагностических критериев классического моногенного АВЗ (МАВЗ) – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ). Несвоевременная диагностика ССЛ нередко приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Абдоминальными симптомами могут проявляться и другие периодические лихорадки, однако в их диагностические признаки эти симптомы не входят. К таким заболеваниям относится прежде всего периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α – TRAPS. Основными таргетными препаратами для лечения TRAPS служат ингибиторы интерлейкина 1 (иИЛ1). В России зарегистрирован иИЛ1 канакинумаб, который предотвращает развитие органических повреждений, в том числе со стороны ЖКТ.

В статье представлено клиническое наблюдение сочетания классических проявлений TRAPS (лихорадка, сыпь, периорбитальный отек, артрит, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления) с выраженными абдоминальными во время приступов и формированием тяжелой спаечной болезни, что привело к прободению кишки и экстренному хирургическому вмешательству. Развитию ургентного обострения способствовали длительная персистенция воспалительных атак до начала терапии, нарушение режима введения иИЛ1. Таким образом, у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями, характеризующимися приступообразным течением, необходимо включать TRAPS в дифференциально-диагностический круг. Такие пациенты нуждаются в своевременном назначении таргетной терапии, четком соблюдении дозы и интервалов между введениями препаратов, тщательном мониторинге с целью предотвращения серьезных осложнений со стороны внутренних органов, в том числе ЖКТ, и незамедлительной их коррекции.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; TRAPS; семейная средиземноморская лихорадка; боль в животе; гастроинтестинальные проявления.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; rafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Вольф НГ. Абдоминальный синдром при моногенном аутовоспалительном заболевании – только ли семейная средиземноморская лихорадка? Современная ревматология. 2020;14(4):144–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-144-149

Abdominal syndrome in monogenic autoinflammatory disease – is it just a familial Mediterranean fever?

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Volf N.G.²

¹Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Krasnoyarsk Territorial Clinical Maternal and Child Health Center, Krasnoyarsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2A, Academician Kirensky St., Krasnoyarsk 660074, Russia

Gastrointestinal (GI) manifestations, such as abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea, are common autoinflammatory disease (AID) symptoms. The abdominal symptomatology reflecting serositis is one of the most important classification and diagnostic criteria for the classic monogenic AID (MAID) – familial Mediterranean fever (FMF). Failure to timely diagnose FMF frequently leads to unjustified surgical interventions. Other periodic fevers may also present as abdominal symptoms; however, the latter are outside their diagnostic features. These diseases include, first of all, tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Interleukin 1 (IL1) inhibitors serve as the major targeted drugs for the treatment of TRAPS. Russia has registered the IL1 inhibitor canakinumab that prevents the development of organ damages, including those in the GI tract.

The paper describes a clinical case of the classic manifestations of TRAPS (fever, rash, periorbital edema, arthritis, and elevated levels of acute-phase inflammatory markers) concurrent with severe abdominalgia during attacks and with the development of severe peritoneal adhesions, which led to bowel perforation and emergency surgical intervention. The prolonged persistence of inflammatory attacks before the initiation of therapy, as well as violation of the IL1 inhibitor administration regimen facilitated the development of an urgent exacerbation. Thus, TRAPS should be included in the differential diagnostic circle for patients with severe gastrointestinal manifestations characterized by an attack-like

course. These patients need timely prescription of targeted therapy, strict adherence to the dosing and intervals between drug administrations, and careful monitoring to prevent serious complications with the visceral organs, including the gastrointestinal tract, and their immediate correction.

Keywords: autoinflammatory diseases; TRAPS; familial Mediterranean fever; abdominal pain; gastrointestinal manifestations.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Volf NG. Abdominal syndrome in monogenic autoinflammatory disease – is it just a familial Mediterranean fever? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):144–149.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-144-149

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой недавно выделенную группу редких заболеваний, которые характеризуются наличием хронического или рецидивирующего системного воспаления и часто развиваются без провоцирующих факторов [1, 2]. Эти разнородные заболевания проявляются в основном эпизодами лихорадки в сочетании с кожной сыпью, болью в суставах, животе и могут приводить к хроническим осложнениям, например амилоидозу [3–6]. Имеются и другие жизнеугрожающие осложнения АВЗ, обусловленные персистенцией воспаления, к которым относятся проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Одним из моногенных АВЗ (МАВЗ) наряду с семейной средиземноморской лихорадкой – ССЛ (Familial Mediterranean fever, FMF), синдромом гипериммуноглобулинемии D / синдромом дефицита мевалонаткиназы (Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome / Mevalonate kinase deficiency syndrome, HIDS/MKD) и другими АВЗ, при которых боль в животе и прочие гастроинтестинальные

симптомы считаются значимыми признаками, является периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, TRAPS; см. таблицу) [3].

TRAPS – заболевание, характеризующееся аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено гетерозиготной мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор фактора некроза опухоли I типа (55 кДа). TRAPS относится к группе моногенных периодических лихорадочных синдромов [7]. Проявляется периодическими эпизодами лихорадки длительностью 7–20 дней, болезненными мигрирующими эритематозными или кольцевидными высыпаниями, интенсивной болью в животе и груди, поражением глаз (периорбитальный отек и гиперемия век, конъюнктивит), артралгиями/артритом, миалгиями, повышением СОЭ, уровня СРБ, SAA (белок сывороточного амилоида А) [3, 5, 6, 8–11].

Клинико-лабораторная и демографическая характеристика основных МАВЗ

Clinical, laboratory and demographic characteristics of main monogenic autoinflammatory diseases

Характеристика	ССЛ (FMF)	CAPS	TRAPS	HIDS/MKD
Частота	1–5/10 000	1/1 000 000	1/1 000 000	<1/1 000 000
Ген	<i>MEFV</i>	<i>NLRP3/CIAS1</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>
Путь передачи	АР	АД	АД	АР
Клинические проявления:				
лихорадка	2–3 дня	Эпизодическая или персистирующая	7–20 дней	7 дней
кожные изменения	Рожеподобная эритема, геморрагические	Псевдокрапивница, пятнисто-папулезные	Эритематозные пятнисто-папулезные, кольцевидные, болезненные (фасциит), мигрирующие	Пятнистые, быстро исчезающие
мышечно-скелетные нарушения	Моно- или олигоартрит	Артралгии/артрит/гипертрофическая артропатия	Артралгии/артрит	Артралгии/артрит
ЖКТ-признаки	Боль в животе	–	Боль в животе	Боль в животе, рвота, диарея
поражение глаз	–	Конъюнктивит/увеит, слепота	Конъюнктивит, периорбитальный отек	–
поражение органа слуха	–	Нейросенсорная тугоухость	–	–
поражение ЦНС	–	Головная боль, гидроцефалия, атрофия коры головного мозга	–	–
другие	Боль в груди	–	–	Шейная лимфоаденопатия, стоматит
повышение СОЭ, уровня СРБ, SAA	+	+	+	+
Осложнения	Амилоидоз (30%)	Амилоидоз (20–40%)	Амилоидоз (25%)	Амилоидоз (3%), САМ (12%)

Примечание. CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndrome) – криопирин-ассоциированные периодические синдромы; АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный; САМ – синдром активации макрофагов.

Note. CAPS – cryopyrin-associated periodic syndromes; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive; MAS – macrophage activation syndrome.

Как правило, заболевание начинается в детском возрасте (медиана 4 года), однако чаще, чем другие МАВЗ, может развиваться у взрослых. У некоторых пациентов симптомы заболевания и повышение уровня острофазовых маркеров имеют пролонгированное течение и сохраняются между атаками. Частота развития амилоидоза без лечения составляет 15%. Пациенты с мутациями, затрагивающими цистеиновые остатки в белковой молекуле, имеют более высокий риск тяжелого течения болезни и развития амилоидоза.

Одним из эффективных методов терапии является применение ингибитора интерлейкина 1 (иИЛ1) канакинумаба, который в ноябре 2016 г. на основании результатов международного многоцентрового исследования был зарегистрирован для лечения пациентов с TRAPS, в том числе в Российской Федерации [12].

Традиционно считается, что острая боль в животе является одним из патогномоничных симптомов ССЛ, в сочетании с этнической принадлежностью это становится практически указанием на диагноз. Однако, как показывает опыт, выраженный абдоминальный синдром может быть не последним симптомом и у пациентов с другими АВЗ, в частности с TRAPS. Описание такого случая мы приводим в данной публикации.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 13 лет, впервые госпитализирована в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в марте 2015 г. с жалобами на периодические (каждые 2–3 нед) эпизоды лихорадки, сыпи, периорбитального отека, артрита, боли в животе длительностью 10–20 дней. Больна практически с рождения, когда стали отмечаться эпизоды макулезной сыпи. С 3-месячного возраста – ежемесячные подъемы температуры до 39,6–40,4 °С продолжительностью 10 дней (в ряде случаев до 20 дней) со сливной макулезной и кольцевидной сыпью, миалгиями, артралгиями, конъюнктивитом, периорбитальной эритемой, значительным повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, α_2 -глобулины, лейкоцитоз, анемия). Антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цетруллинированному пептиду отрицательные. По месту жительства установлен диагноз недифференцированного коллагеноза. В возрасте 1 года предпринималась попытка назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, однако эффекта не получено. В последующем проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, на 2-м году жизни был назначен преднизолон в стартовой дозе 10 мг/сут, наблюдался выраженный эффект, исчезающий по мере снижения дозы. Плазмаферез ухудшил состояние. Выполнялись генетические анализы на ССЛ (молекулярно-генетическое исследование гена MEFV) и болезнь Гоше – мутаций не выявлено.

Во время госпитализации в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» наблюдалось два приступа заболевания, сопровождавшихся фебрильной лихорадкой до 40,4 °С, сливной незудящей эритематозной сыпью с наличием кольце-

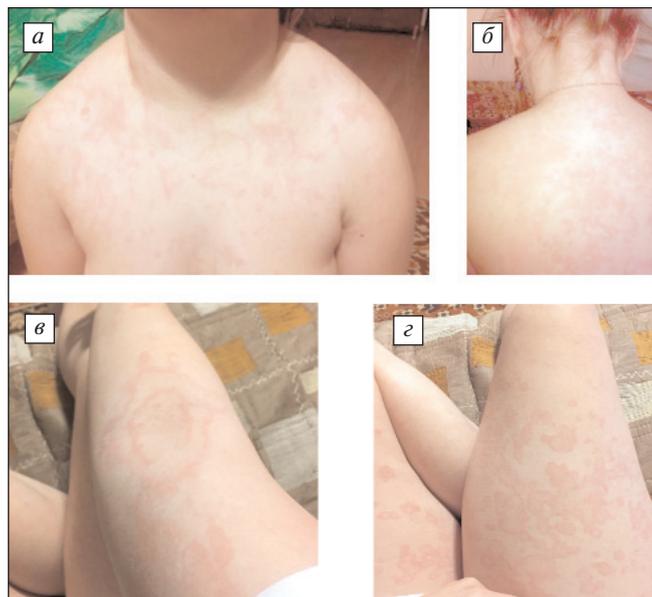


Рис. 1. Эритематозные кольцевидные высыпания у пациентки Н., 13 лет, с TRAPS (а – г)

Fig. 1. Erythematous annular rashed in patient N., aged 13 years, with TRAPS (a–d)

видных элементов на коже груди, спины, плеч, ягодиц (рис. 1), гиперемией конъюнктив, отеком век (рис. 2). Лимфоаденопатии не отмечено. Боль в мышцах верхних конечностей при движении. Эпизоды артритов коленных суставов, выраженной боли в животе. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 98 в минуту, артериальное давление – 95/45 мм рт. ст., частота дыхания – 24 в минуту. При пальпации живота выявлялась болезненность в правом подреберье и эпигастрии. Определялось увеличение печени (печень выступала на 5 см из-под края реберной дуги) во время приступов и нормализация ее размеров между атаками. Селезенка не пальпировалась. Отмечались боль (2 балла) и ограничение движений (1 балл) в обоих лучезапястных суставах, деформация и ограничение движений в коленных суставах. При обследовании во время приступов выявлена высокая лабораторная активность: СОЭ – 43 мм/ч, лейкоцитоз – 23,5 тыс., СРБ – 211 мг/л (норма <5 мг/л). Пульс-терапия глюкокортикоидами путем однократного внутривенного введения обрывала атаку. Состояние между атаками относительно удовлетворительное.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом прямого секвенирования проведен частичный анализ гена TNFRSF1A. Исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 3 выявлена однонуклеотидная замена с295T>C в гетерозиготном состоянии. Данное изменение приводит к замене аминокислоты в последовательности белка pCys99Arg и описано в базе HGMD (The Human Gene Mutation Database) как патогенное (CM043874). Диагноз TRAPS подтвержден с высокой вероятностью.

Пациентка была включена в международное многоцентровое исследова-



Рис. 2. Периорбитальный отек у той же пациентки (а, б)

Fig. 2. Periorbital edema in the same patient (a, b)

ние по применению канакинумаба при аутовоспалительных синдромах [12]. 25.02.2015 г. выполнена первая инъекция препарата. В дальнейшем введение канакинумаба осуществлялось амбулаторно в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в соответствии с требованиями протокола в дозе 150 мг 1 раз в 4 нед, что привело к купированию основных проявлений заболевания и снижению уровня лабораторной активности. До декабря 2015 г. симптомы заболевания отсутствовали. При попытке увеличить интервал между введениями препарата до 8 нед в декабре 2015 г. отмечены рецидив гипертермии, сыпи, высокой гуморальной активности, эпизоды диареи, тошноты, рвоты, боли в животе, в связи с чем интервал между введениями канакинумаба вновь был уменьшен до 1 раза в 4 нед, что привело к стабилизации состояния. В ноябре 2018 г. в связи с перерывом в лечении наблюдались повторный рецидив гипертермии, сыпи, боли в суставах, в том числе в височно-нижнечелюстном (не могла открыть рот), увеличение шейной группы лимфатических узлов, схваткообразная боль в животе, повышение СОЭ до 82 мм/ч, уровня СРБ до 310 мг/л (норма <0,5 мг/дл), лейкоцитоз до 19 тыс. (норма до 13,2 тыс.), снижение уровня Нб до 8,7 г/дл (норма 12,0–16,0 г/дл).

В связи с тяжестью состояния, лихорадочным синдромом был повторно проведен диагностический поиск. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки – патологии не выявлено. На фоне лейкомоидной реакции крови (метамиелоциты 1%; миелоциты 1%, бласты 1%) проведена трепанобиопсия костного мозга – злокачественного заболевания крови не обнаружено. На фоне нарастающей клиники «острого живота» в декабре 2018 г. выполнена экстренная лапаротомия – диагностированы перфорация поперечной ободочной кишки, распространенный серозно-фибринозный перитонит, массивный спаечный процесс в брюшной полости. Вход в брюшную полость был произведен с большими техническими трудностями. Петли тонкой и толстой кишки на всем протяжении были интимно спаяны между собой и с передней брюшной стенкой, а также с большим сальником, трудно дифференцировались, незначительно раздуты до 2,5 см, перистальтика слабая. Печень равномерно укрыта плотным слоем («плащом») фибрина на всем протяжении с переходом на большой сальник, интимно припаяна к париетальной брюшине, здесь же обнаружено до 20 мл серозно-фибринозного выпота. Проведены ушивание перфорации кишки, ревизия, санация, дренирование брюшной полости.

Возобновление терапии канакинумабом с января 2019 г привело к полному купированию клинических проявлений, абдоминальной симптоматики и нормализации СОЭ, уровня СРБ. При стационарном обследовании в августе 2019 г. клинических проявлений и лабораторной активности не отмечено: СОЭ – 19 мм/ч (по Вестергрену), Нб – 144 г/л, л. – 8,9 тыс., умеренное повышение уровня СРБ – 32 мг/л (норма 0–5,0 мг/л).

При дальнейшем наблюдении сохранялось удовлетворительное самочувствие, пациентка продолжала обучение в техникуме. Рецидивов гипертермии, сыпи не было, периодически беспокоила невыраженная боль в животе; СОЭ – 8 мм/ч, уровень СРБ – 6,3 мг/л (при норме до 5 мг/л).

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует сочетание классических проявлений TRAPS (лихорадка, сыпь, периорбитальный отек, артрит, повышение уровня острофазовых маркеров воспаления) с выражен-

ными абдоминалгиями во время приступов и формированием тяжелой спаечной болезни с последующим развитием прободения кишки, потребовавшим экстренного хирургического вмешательства. Развитию ургентного обострения способствовали длительная персистенция воспалительных атак до начала терапии, нарушение режима введения и ИЛ1.

Проявления со стороны ЖКТ при некоторых АВЗ являются неотъемлемой частью клинической картины и критерием диагноза, нередко служат поводом для консультации абдоминальных хирургов с последующим выполнением операции, не всегда оправданной [13–16]. Известно, что острая абдоминальная боль (ОАБ) в 7–10% случаев является причиной поступления пациента в хирургический стационар и стоит на 2-м месте после болевого синдрома конечностей [13, 16]. Менее часто (в случае умеренно выраженных по тяжести и распространенности нарушений) – это повод для амбулаторного посещения врача. Причины боли в животе многообразны и включают в себя заболевания кишечника, в том числе воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), гепатобилиарного тракта, ретроперитонеального пространства (почек, аорты, пищевода и др.), мочеполовой системы (13–40% случаев), непроходимость кишечника (7–10%), острый аппендицит (1,3–28%), острый дивертикулит (3–12%) [13] и другие состояния, к которым относятся мАВЗ. У 18–36% пациентов боль является недифференцированной и служит одной из основных причин поступления в хирургический стационар. В 25% случаев проводится необоснованная аппендэктомия [13, 16]. У 20–40% пациентов с ОАБ не удается точно установить диагноз [13–18]. Верификация причин ОАБ требует привлечения разных специалистов: терапевтов, гастроэнтерологов, урологов, гинекологов, абдоминальных и сосудистых хирургов и др. Для правильной диагностики имеет значение тщательно собранный анамнез: наличие других проявлений, этническая принадлежность, возраст начала и длительность симптомов, психоневрологическая симптоматика (депрессия).

ССЛ – яркий пример заболевания, основным признаком которого является ОАБ (у 95% пациентов), обуславливающая частые госпитализации в хирургический стационар [13, 19–21]. ОАБ при ССЛ входит в перечень классификационных и диагностических критериев [22–24]. Атаки при ССЛ отличаются разнообразием тяжести и длительности. Почти у половины больных необоснованно выполняются лапаротомия и аппендэктомия, нередко развивается спаечная болезнь [13, 20, 25, 26]. Некоторые авторы даже выделяют характерные черты, позволяющие дифференцировать ОАБ при ССЛ от острого аппендицита, при котором наблюдаются более высокие уровни микроальбуминурии и β_2 -микроглобулина в моче, а также прокальцитонина [13, 27, 28]. В диагностике ССЛ помогает УЗИ, при котором определяется значительное увеличение селезенки (>11 см), имеющее высокую специфичность для острой атаки ССЛ [13, 29], как и лимфоаденит и перитонит в острый период. В исследовании S. Masatlioglu и соавт. [26] приведены данные о 100 турецких пациентах с ОАБ, которые были обследованы на мутации в гене ССЛ, при этом ССЛ диагностирована в 2% случаев. Были выделены особенности ОАБ при ССЛ, в том числе короткая продолжительность атак (до 72 ч) и их спонтанное прекращение, хотя у части пациентов с ССЛ наблюдается нетипичное течение заболевания с длительными эпизодами боли, что затрудняет диагностику. У пациентов с

TRAPS ОАБ отмечается реже, но она более продолжительная (иногда до 3 нед). При HIDS/МКД ЖКТ-симптомы (рвота, диарея, спленомегалия) входят в классификационные критерии [22]. Однако следует учитывать, что гастроинтестинальные симптомы при МАВЗ иногда связаны с развивающимся амилоидозом и другими осложнениями.

Хотя абдоминальная боль часто встречается у пациентов с TRAPS и является одним из важных его признаков (см. таблицу), в критерии заболевания она не включена [1, 22]. Тем не менее, как показывают наше и другие наблюдения, данный симптом требует тщательного контроля ввиду развития серьезных осложнений. Имеются единичные публикации, демонстрирующие значение абдоминальной симптоматики для установления диагноза. Так, израильские авторы диагностировали TRAPS у 30-летнего мужчины-еврея, в течение 20 лет страдавшего приступами лихорадки, абдоминальной боли в сочетании с наличием острофазовых маркеров воспаления, перенесшего неоднократные оперативные вмешательства (перитонит, множественные спайки в кишечнике) [30]. Отсутствие мутации в гене *MEFV*, ответа на колхицин, появление в течение болезни таких признаков, как мигрирующая эритема, периорбитальный отек и конъюнктивит, а также выявление мутации в гене *TNFRSF1A*, позволили только через два десятилетия окончательно установить диагноз и назначить таргетную терапию канакину-мабом с выраженным положительным ответом. На основе полученного практического опыта были выделены призна-

ки, позволяющие заподозрить и дифференцировать TRAPS от ССЛ: *течение атак более 7 дней, преобладание артралгий над артритом, мигрирующая эритема, глазная симптоматика, резистентность к колхицину*, что необходимо учитывать при сборе анамнеза и динамическом наблюдении за пациентами [30].

Известно, что вовлечение ЖКТ может быть частью клинической симптоматики и при других редких МАВЗ. К ним относятся *TNFRSF11A*-ассоциированный периодический синдром, энтероколит, обусловленный мутациями генов *IL10* и α - и β -цепей рецептора к *IL10* (*IL-10RA* и *IL10-RB*), *NLR4*-ассоциированный аутовоспалительный синдром, синдромы *DADA2*, *APLAID* и *PLAID*, вызванные другими редкими мутациями [3, 31, 32]. Очень важным является также своевременное распознавание и более часто встречающихся в практике ревматолога заболеваний, таких как ВЗК [10, 13], болезнь Бехчета, которые также могут рассматриваться как представители АВЗ мультифакторной природы [33].

Таким образом, у пациентов с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями во время приступов необходимо включать в круг дифференцируемых состояний не только ССЛ, но и другие АВЗ, в том числе TRAPS. Своевременное назначение таргетной терапии, четкое соблюдение дозы и интервалов между введениями препарата, тщательный мониторинг позволят предотвратить серьезные осложнения со стороны ЖКТ и провести их своевременную коррекцию.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Kastner DL, Aksentuevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002.
- Masters SL, Simon A, Aksentuevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:621-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer; 2019.
- Efthimiou P, Editor. Auto-Inflammatory Syndromes. Pathophysiology, diagnosis and management. Springer; 2019.
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Auto-inflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014; (13):55-64. (In Russ.)].
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei* [Auto-inflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012].
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
- Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Ozen S, Kuemmerle-Deschner JB, Cimaz R, et al. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):578-86. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
- Lainka E, Neudorf U, Lohse P, et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):987-91. doi: 10.1093/rheumatology/kep140. Epub 2009 Jun 18.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2160-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.
- Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908-19.
- Maconi G, Obici L, Carmagnola S, Guzzetti S. Autoinflammatory diseases as a cause of acute abdominal pain in the emergency department. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2018;36 Suppl 110(1):39-43. Epub 2018 May 3.
- Brewer BJ, Golden GT, Hitch DC, et al. Abdominal pain. An analysis of 1000 consecutive cases in a University Hospital emergency room. *Am J Surg*. 1976 Feb;131(2):219-23. doi: 10.1016/0002-9610(76)90101-x.
- Graff L, Robinson D. Abdominal pain and emergency department evaluation. *Emerg Med Clin North Am*. 2001 Feb;19(1):123-36. doi: 10.1016/s0733-8627(05)70171-1.
- Hawthorn I. Abdominal pain as a cause of acute admission to hospital. *J R Coll Surg Edinb*. 1992 Dec;37(6):389-93.
- Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, et al. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *United European Gastroenterol J*. 2016 Apr;4(2):297-304. doi: 10.1177/2050640615606012. Epub 2015 Sep 24.
- Lamerik W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009 Jun 26;338:b2431. doi: 10.1136/bmj.b2431..
- Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever – are they more frequent? *Semin*

- Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):316-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002. Epub 2007 Jan 22.
20. Kasipoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Intern Med.* 2009;48(7):523-6. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1602. Epub 2009 Apr 1.
21. Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9.
- [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):61-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
22. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al. An International Delphi Survey for the Definition of New Classification Criteria for Familial Mediterranean Fever, Mevalonate Kinase Deficiency, TNF Receptor-associated Periodic Fever Syndromes, and Cryopyrin-associated Periodic Syndrome. *J Rheumatol.* 2019 Apr;46(4):429-36. doi: 10.3899/jrheum.180056. Epub 2018 Nov 1.
23. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
24. Sohar E, Gafni J. Tel Hashomer criteria for diagnosis of FMF. First International Conferens on FMF. London and Tel Aviv: Freund Publishing Hause; 1997. 207 p.
25. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Mod Rheumatol.* 2013 Mar;23(2):330-3. doi: 10.1007/s10165-012-0688-8. Epub 2012 Jun 30.
26. Masatlioglu S, Dulundu E, Gogus F, et al. The frequency of familial Mediterranean fever in an emergency unit. *Clin Exp Rheumatol.* Jul-Aug 2011;29(4 Suppl 67):S44-6. Epub 2011 Sep 27.
27. Ugan Y, Korkmaz H, Dogru A, et al. The significance of urinary beta-2 microglobulin level for differential diagnosis of familial Mediterranean fever and acute appendicitis. *Clin Rheumatol.* 2016 Jul;35(7):1669-72. doi: 10.1007/s10067-016-3211-3. Epub 2016 Feb 13.
28. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2059-62. doi: 10.1007/s10067-007-0617-y. Epub 2007 Apr 6.
29. Ornek A, Kurucay M, Henning BF, et al. Sonographic assessment of spleen size in Turkish migrants with Familial Mediterranean fever in Germany. *J Ultrasound Med.* 2014 Nov;33(11):1991-7. doi: 10.7863/ultra.33.11.1991.
30. Arad U, Niv E, Caspi D, Elkayam O. «Трап» the diagnosis: a man with recurrent episodes of febrile peritonitis, not just familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J.* 2012 Apr;14(4):229-31.
31. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. Научно-практическая ревматология 2018; 56(4):5-18. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2018;56(4):5-18. (In Russ.)].
32. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet.* 2014 Oct;46(10):1135-39. doi: 10.1038/ng.3066. Epub 2014 Sep 14.
33. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Лисицына ТА и др. Поражение кишечника при болезни Бехчета. Терапевтический архив. 2019;(5):111-19. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, et al. The defeat of the intestine in behcet's disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;(5):111-19. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.05.2020/15.07.2020/18.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Салугина С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Федоров Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>

Вольф Н.Г. <https://orcid.org/0000-0003-0143-1155>