

## AİLƏVİ ARALIQ DƏNİZİ QIZDIRMASI: KLİNİK PRAKTİKADA AUTOİLTİHABİ SİNDROM

<sup>1</sup>Qasımova F.N.\*, <sup>1</sup>Ağayev A.R., <sup>1</sup>Nurməmmədova G.S., <sup>2</sup>Məmmədov M.Y., <sup>3</sup>Quliyeva İ.M.

<sup>1</sup>Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan;

<sup>2</sup>Müdafiə Nazirliyinin Baş Klinik Hospitalı, Revmatologiya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan;

<sup>3</sup>Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanası, terapiya şöbəsi, Bakı, Azərbaycan

Ailəvi Aralıq dənizi qızdırması (FMF) – residivləşən qızdırma epizodları və seroz qişaların aseptik iltihabı ilə xarakterizə olunan ən geniş yayılmış avtoiltihabi sindromdur. Xəstəlik iltihabi cavabın tənzimlənməsində iştirak edən pirin zülalını kodlayan MEFV genindəki mutasiya ilə əlaqəlidir. FMF-nin klinik mənzərəsinə kəskin ağrı və qızdırma ilə müşayiət olunan qarın, plevra və artrit tutmaları daxildir. Diaqnoz klinik meyarlara və molekulyar-genetik analizə əsaslanır. Əsas müalicə üsulu residivlərin və amiloidozun inkişafının qarşısını alan kolxisinidir. Erkən diaqnostika və vaxtında aparılan terapiya, ağırlaşmaların qarşısının alınmasında və xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılmasında mühüm rol oynayır.

**Açar sözlər:** ailəvi Aralıq dənizi qızdırması, MEFV, pirin, avtoiltihabi sindrom, qızdırma, amiloidoz, kolxisin.

**A**iləvi Aralıq dənizi qızdırması/periodik xəstəlik (Familial Mediterranean Fever – FMF) – autosom-recessiv mexanizmlə ötürülən, autoiltihabi təbiətə malik olan, müəyyən etnosların içində yayılan və qarında, döş qəfəsində, oynaqlarda kəskin ağrılarla (“cərrahi”), dəri səpgiləri ilə, aseptik peritonitin və bəzən də plevritin inkişafı ilə müşayiət olunan, 12 saatdan 72 saatadək çəkən periodik qızdırma krizləri ilə müşahidə olunan irsi monogen xəstəlikdir. Ailəvi Aralıq dənizi qızdırması, digər əksər nadir xəstəliklər kimi, çətin diaqnoz olunan, çox vaxt da gecikmə ilə diaqnozu qoyulan, diaqnostik səhvlərin yüksək olduğu bir xəstəlikdir. Pasiyent çox vaxt onun milliyəti ilə bağlı olan bu çətin orfan diaqnozu öyrənənə kimi illərlə fərqli ixtisasın həkimlərinin müşahidəsindən keçir. FMF-in yanlış diaqnostikası pasiyentə baha başa gələ bilər [1]. FMF-in krizlərinin simptomatikası çox vaxt cərrahi patologiyaya xatırladır, bu səbəbdən pasiyentlər tez-tez səbəbsiz cərrahi müdaxilələrə məruz qalırlar (laparotomiyaya). FMF-in çox ciddi ağırlaşmasına sistemli AA-amiloidoz, xüsusilə, müalicə edilmədikdə böyrək çatışmazlığı ilə müşayiət olunan amiloid nefropatiyası aiddir [2, 3].

FMF – son zamanlarda yaradılmış yeni, özündə yaranmasında təbii immunitetin (antigen-spesifik olmayan) aparıcı rol oyanadığı oxşar patogenetik mexanizmləri birləşdirən autoiltihabi xəstəliklər (AİX) qrupuna daxildir [2]. İnsanın Autoiltihabi xəstəlikləri/sindromları (Human Autoinflammatory Disease) – ABC/HAIDS genetik determinə olunmuş, irsiyyətlə əlaqəli durumla bağlı olan, periodik iltihab və manifestasiya olunan qızdırma tutmaları və autoimmun yaxud infeksiya səbəblərinin yoxlu-

ğunda revmatik prosesi imitasiya edən nadir xəstəlikləri özündə cəmləmişdir [3].

AİX-in fərqləndirici xüsusiyyəti, autoimmun sindromlarda olan autoanticism və antigenspesifik T limfositlərin sintezinin burada olmamasıdır [4,5]. AİX-in sahəsi daim genişlənir, lakin onları ümumi simptomlar – həm tsiklik, həm də persistensiya edən xarakter daşıyan, laborator iltihabi göstəricilərin – EÇS-in yüksəlməsi, C-reaktiv peptidin (CRP), fibrinogenin, zərdab amiloid-A-nın yüksəlməsi ilə müşayiət olunan qızdırma birləşdirir [6]. FMF AİX-lərin içində ilk təsvir olunan və bu qrup xəstəliklərin öyrənilməsi və başa düşülməsinə səbəb olan bir xəstəlikdir.

**Tarixi məlumat.** Xəstəliyin ilk təsviri XVII əsrə aiddir. 1908-ci ildə Janeway və Mosenthal doğuşdan qısamüddətli qarın ağrısı və qızdırma tutmalarından əziyyət çəkən 16 yaşlı yəhudi qızın klinik halını təsvir etsələr də, yalnız 1949-cu ildə Siqal (Sh.Siegal) onun klinin əlamətlərini ətraflı təsvir etmiş və sistemləşdirmiş, patologiyanın etnik seçiciliyinə və irsi xarakterinə diqqət yetirmişdir [7, 8].

Lakin AİX probleminin həqiqi öyrənilmə tarixinin başlanğıcını H.A.Reimanın uşaq yaşda ortaya çıxan və bir neçə il və onillik tsikllərlə müəyyən davam etmə müddətilə çəkən periodik qızdırmalı xəstələri təsvir etdiyi, həmin patologiyaya “periodik xəstəlik” adını təklif etdiyi 1948-ci ili hesab etmək olar [9]. Onun daha çox Aralıq dənizi basseyində yaşayan xalqların içində yayılması, sindromun irsi xarakter daşdığını, amiloidozun inkişafına səbəb olması müəyyən edilmişdir. İngilisdilli ədəbiyyatda “ailəvi aralıq dənizi qızdırması” (Familial Mediterranean Fever) termini möhkəmlənmişdir. Bu xəstə-

\*e-mail: fidan\_kasumova@hotmail.com

liyın çoxlu sinonimləri vardır: erməni xəstəliyi, yəhudi xəstəliyi, Ceynue-Mozentalın paroksizmal sindromu, periodik peritonit, Reymann sindromu.

**Epidemiologiya.** Xəstəlik qəti bir etnik mənsubiyyətə sahibdir: dünyada bu mustasiyanı daşıyanlara türklər, ermənilər, yəhudilər, azərbaycanlılar, eləcə də Aralıq dənizi bölgəsinin yerli əhalisi (Cənubi Avropa, Şimali Afrika, Yaxın Şərq, Zaqafqaziya ölkələri) aiddir [4, 10]. Hesablanmışdır ki, yuxarıda qeyd olunan etnik qruplardan olan hər 5-7 insandan 1-i FMF geninin daşıyıcılığı, bu etnik qruplardan olan hər 200 insandan 1-nin bu xəstəliyi ola bilər. Ən yüksək yayılma nisbəti Türkiyədə qeyd olunur və ümumilikdə bu nisbət regionlararası fərqlərlə 1:1000 təşkil edir [11]. Həmçinin sefard yəhudilərində və ərəblərdə FMF-in yüksək rastgəlinmə tezliyi vardır [12]. Lakin FMF-in yayılması yalnız bu etnoslarla məhdudlaşmır. Çoxəsrlik miqrasiyaların sayəsində xəstəlik bütün dünyaya yayılmışdır və hazırda Avropa ölkələrində tez-tez rast gəlinir: Yunanıstan, İtaliya (əsasən Cənubi), İspaniya, Fransa, Almaniyada [10]. Hazırda dünyada 200 minə qədər pasiyent FMF-dən əziyyət çəkir və onların da 75-90% 20 yaşın altında olanlardır [13].

FMF autosom-resessiv xəstəlik olduğu üçün, bütün nəsillərdə və bütün ailə üzvlərində manifestasiya olunmur, əksər hallarda isə yalnız bir nəsildə təzahür edir. FMF-in ailə içində rastgəlmə tezliyi 28-60% arasında tərəddüd edir. FMF-in autosom-resessiv tip ötürülməsi populyasiyada MEEV geninin daşıyıcılığı tezliyinin, xəstələrin sayından qat-qat yüksək olması ilə şərtlənir [14].

**Etiologiya.** FMF MEFV (16-cı xromosom cütünün qısa çiyində yerləşir) geninin mutasiyasına bağlı olan irsi monogen xəstəlik olub, autosom-resessiv tiplə ötürülür. MEFV geni 1997-ci ildə amerikalı alim D. Kastner tərəfindən kəşf edilmişdir [4, 5]. MEFV geni əsasən faqositar sistemin hüceyrələrində - neytrofillər, makrofaqlar, dendrit hüceyrələrində ekspressiya olunur [15]. MEFV geninin FMF-ə səbəb ola bilən 70-dən çox mutasiyası müəyyən edilmişdir. Lakin ən çox yayılmış 3 mutasiya vardır ki, bunlar da FMF-in səbəblərinin 90%-ni təşkil edir: əsasən ermənilərdə rast gəlinən M680I (izoleysinın metioninlə əvəzlənməsi), bütün etnik qruplarda rast gəlinən – M694V (valinin metioninlə əvəzlənməsi) və V726A (alaninin valinlə əvəzlənməsi) [16]. M694V – homoziqot halda və

ya digər patogen mutasiyalarla birgə ən çox rast gəlinən mutasiya olub, bəzi müəlliflərin məlumatlarına görə 82% xəstələrdə rast gəlinir [17]. FMF Bir çox müəlliflərin fikrincə bu mutasiya FMF-in daha ağır və tez-tez baş verən tutmaları ilə müşayiət olunur [15]. Hər üç mutasiyanın 2000-2500 il yaşı olduğu təxmin edilir və buna görə onları bəzən “bibliya” mutasiyaları adlandırırlar.

MEFV geni iltihab və birincili immun cavab proseslərini tənzimləyən pirin (pyros – yunanca alov, qızdırma) yaxud marenostin (Mare Nostrum – latınca Aralıq dənizi) zülalını kodlaşdırır [14, 18, 19]. Pirin/marenostin iltihab mexanizmlərinin tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Bu zülalın strukturunun pozulması leykositlərdə proiltihabi mediatorların (İL-1) ifrazının yüksəlməsinə, onların ilkin qranullarının spontan deqranulyasiyasına, adheziya molekullarının aktivləşməsinə və güclü xemotaksisə səbəb olur ki, nəticədə immun sisteminin güclü reaksiyası zəifləyir və inhibisiya olunur [20].

**Klinik təzahürlər.** Xəstəliyin ilk əlamətləri çox vaxt uşaq yaşlarında özünü büruzə verir: 90% pasiyentlərdə – 20 yaşa kimi, 60%-də – 10 yaşa kimi [21]. Çox nadir hallarda FMF-nin manifestasiyası 30 yaşdan sonra başlayır. Xəstəlik nə qədər tez manifestasiya olunursa, gedişi də bir o qədər ağır olur [22]. FMF-də kişi və qadın cinsləri arasındakı nisbət 1,5-2:1 kimidir və bu qadınlarda mutant genlərin penetrantlığının aşağı olması ilə bağlı ola bilər. Bununla yanaşı, qadınlarda xəstəliyin gedişatına cinsi hormonlar təsir edir – xəstəliyin tutmaları menstruasiya zamanı peyda olur, hamiləlik zamanı itir və doğuşdan sonra yenidən yaranır. Böyrəklərin amiloidozu riskinin inkişafı kişilərdə daha yüksəkdir [23].

FMF üçün qəfil həmlə və remissiya dövrləri xarakterikdir. Həmlələr arasındakı intervallar həm günlər, həm də illər ola bilər, daha çox xarakterik müddət 3-5 həftədir. Tutma adətən, 48 saatdan 72 saatadək çəkir. Provokasiyaedici faktorlara stress situasiyaları, fiziki gərginlik, müxtəlif mənşəli intoksikasiyalar (infeksion xəstəliklər, qida və ya narkotik mənşəli toksikoinfeksiya) aid ola bilər, lakin səbəbi çox vaxt müəyyən etmək olmur [24]. Xəstəlik patomorfoloji xüsusiyyəti – seroz qişaların aseptik iltihabı (peritonun, plevranın, sinovial qişaların), bəzən isə seroz ödemdir (cə.d. 1). Tutmanın nəticəsi simptomatikanın tam inkişafı, eləcə də seroz qişaların aseptik iltihabıdır [25].

## FMF-in tipik klinik əlamətləri [1]

- Adətən 12-72 saat çəkən 40°C və daha yuxarı qızdırma epizodları;
- Həmlələr arasındakı interval – 3-4 həftə;
- aseptik peritonit – kəskin abdominal ağrı (82-98%);
- plevrit – döş qəfəsində kəskin ağrı (30%);
- perikardit (<1%);
- artrit, adətən, diz oynaqının ödemli monoartriti (75%);
- baldır və ayağın crizipeloidvari səpgiləri.

Xəstəliyin necə təzahür etməsindən asılı olaraq, FMF-in qızdırmalı, abdominal, torakal və oynaq variantları ayırd edilir [24, 25].

**Qızdırmalı variant** bütün FMF xəstələrində 96% hallarda rast gəlinir – onsuz diaqnoz etibarlı sayıla bilməz. Qızdırma qəfildən başlayır, bir neçə saat içində maksimal rəqəmlərə çatır (38°-dən 40°C-yə kimi) [16]. Əksər hallarda tutmanın müddəti 24 saatdan 72 saatadək çəkir, lakin daha qısa (<24 saat) və daha uzun davam etmə müddətli (5 sutkaya kimi) tutmalar da qeydə alınmışdır [26]. FMF xəstələri çox vaxt özləri tutmanın başlanmasını öncədən hiss edirlər (pis əhval, qarında ağrılar, diskomfort). Qızdırma epizodları ayda bir neçə dəfədən ildə bir neçə dəfəyə kimi (bəzən daha az) yarana və stres, interkurrent infeksiyalar, fiziki gərginlik, menstruasiya ilə provokasiya oluna bilirlər [26-28]. Tutmalar malyariya tutmalarını xatırladır, tez-tez titrəmə ilə müşayiət olunur. Qızdırma adətən xəstəliyin əvvəlində ortaya çıxır, daha sonra isə digər simptomların saxlanması şərti ilə tamamilə itə bilər. Bəzi müəlliflər yalnız bir əlamətin – qızdırmanın olması ilə inkişaf edən FMF-i istisna etmirlər [1, 24]. İzolyə olunmuş tutmaları olan pasiyentlərdə etnik mənsubiyyət və ailə anamnezi çox böyük əhəmiyyət daşıyır [1].

**Torakal variant** FMF-li xəstələrin 30%-də rast gəlinir, həmçinin yəhudilər və türklərdə onun tezliyi 60%-ə çatır [24]. Döş qəfəsindəki intensiv ağrı tez-tez birgə rast gəlinən aseptik plevritlə və perikarditlər (nadir hallarda) izah olunur [1]. Döş qəfəsindəki ağrı həm lokallaşmış, həm də diffuz xarakter daşıya bilər. Azca hərəkət, hətta dərin olmayan nəfəs alma ağrının kəskin artmasına səbəb olur. Fiziki müayinədə pleura və perikardın sürtünmə küyü eşidilir [29]. orakalgiyalar zamanı ağrı simptomatikasının dinamikası FMF-in abdominal formasına müvafiqdir, lakin torakalgiyalarda ultrasəs müayinəsində plevranın, perikardın qalınlaşması və ya ödemi

müəyyən edilir; EKG-də yüksək ST intervalı qeyd edilir. Xəstəliyin bütün kəskinləşmə əlamətləri 3-7 gündən sonra spontan olaraq itir [1].

**Abdominal variant** 94% halda rast gəlinir Xəstəliyin inkişafının ən çox rast gəlinən variantıdır. Klinik əlaməti – qayıdan aseptik peritonitdir. “Kəskin qarın”da olan klinik mənzərə müşahidə olunur (qarında kəskin appendisit, xolesistit və bağırsağ keçilməzliyini xatırladan güclü “xəncərvari” ağrı) [31]. Ağrı kəskin təzahür edən, əzabverici, diffuzdur. Əvvəlcə ağrılar lokal xarakter daşıyır və 4-6 saat ərzində bütün qarına yayılır, pikinə çatdıqdan sonra, 4-12 saat saxlanılır, daha sonra isə tədricən zəifləyirlər. Səthi palpasiya və hətta yüngül toxunuş kəskin ağrıdır, dərin palpasiya mümkün deyil. Peritonun qıcıqlanma simptomları (Şetkin-Blumberq və d.) kəskin müsbətdir. Qarın tənəffüs aktında iştirak etmir. Xəstənin yorğanda vəziyyəti məcburidir – bel üstə uzanmış vəziyyətdədir [32]. Simptomatika 3-4 gün çəkir, lakin ayrı-ayrı hallarda o yalnız 1 saat çəkə bilər, bəzi xəstələrdə isə mülayim ağrı 6-14 sutka qala bilər. FMF diaqnozu qoyulmamış pasiyentlərdə by simptomatika tez-tez lazımsız cərrahi müdaxilələrin səbəbi ola bilər [1]. Operativ müdaxilə zamanı yalnız nisbətən uzun müddətdə davam edən (3-4 gün) səthi seroz peritonit əlamətləri aşkar edilir [24].

Bəzi pasiyentlərdə ağrı tutmalararası dövrlərdə də davam edə bilər ki, bunun da səbəbi residivləşən iltihabın nəticəsində peritonda yaranan bitişmələrdir.

Bir qism pasiyentlərdə abdominal simptomatikanın intensivliyi o qədər də dramatik deyil – qarında ağrılar onlarda mülayim və ya yüngül olur. FMF xəstələrində, xüsusən də abdominal və qarışıq formalarda dominant ağrı sindromu ilə yanaşı mədəbağırsağ traktı tərəfdən digər dəyişikliklər müşahidə oluna bilər. Tutmanın əvvəlində və tüğyan etdiyi vaxtda stul və qazların durğunluğu, iştahanın itməsi, ürəkbulanma, qusma, eləcə də simptomların zəif-

löməsi dövründə – kütləvi defekasiya yaxud diareya ilə müşayiət stulun yumşalması müşahidə oluna bilər [33]. FMF-in xarakterik əlamətlərindən biri də, çox vaxt səfərd yəhudilərdə müşahidə olunan (57%-ə kimi) splenomeqaliyadır. Ərəblərdə və ermənilərdə splenomeqaliya daha nadir rast gəlinir [1].

**Oydaq variantı.** Oynaqların zədələnmə tezliyi 30%-dən 80%-ə kimi tərəddüd edir [34]. FMF tutmalarının digər təzahürlərindən fərqli olaraq oynaqların zədələnməsi steriotip deyildir və həm kəskin tutmavari xarakter daşıya (tipik təzahürü) həm də, xronik artropatiya kimi ola bilər Klinik təzahürləri: artralgiyalar, mono-/oligoartrit, residivləşən sinovit [35]. Çox vaxt diz və baldır-ayaq oynaqları zədələnilir, həmçinin, bud-çanaq və bazu oynaqlarının zədələnməsi də müşahidə olunur. Xəstədə tez-tez bir oynaqda güclü ağrı hiss olunur. Bir neçə oynağın eyni vaxtda zədələnməsi çox nadir hallarda rast gəlinir [36].

FMF-in abdominal və torakal variantlarının tutmalarına nisbətən, oynaq həmlələri daha yüngül keçirilir; tez-tez onlar normal bədən temperaturu ilə keçir [24]. Tutma zamanı artritin davam etmə müddəti abdominalgiya və torakalgiyalara nisbətən daha uzun çəkir və 4,4-7,3 gün təşkil edir. Xronik destruktiv artrit (oynaq zədələnmələrinin 5-10%-i) və miqrasiya edən poliartrit xəstəliyin nadir rast gəlinən təzahürlərinə aiddir. Azsaylı pasiyentlərdə minimal rentgenoloji dəyişiklikləri olan, spondiliti (həmişə HLA B27 neqativ olan) xatırladan mənzərə yaranır [37].

Bəzi müəlliflər FMF-in “klassik” revmatik oynaq xəstəlikləri ilə müştərəkliyini qeyd edirlər. İstisna edilmir ki, FMF-də olan xroniki artrit ikinci, autoimmün təbiətli əsl revmatik xəstəliyin yaranmasını qismən təmsil edir [12].

FMF-in simptomlarının qradasiyasına həm də daimi olmayan əlamətləri ayırd edirlər:

- FMF xəstələrinin 38-50%-də prodromal simptomlar müşahidə edilir: qıcıqlanma, başgicəllənmə, dadın dəyişilməsi və d.;
- mialgiya: spontan, fiziki gərginliklə induksiya olunan, uzun çəkən febril; entezitlərlə müşayiət olunan;
- 3-dən 25%-dək FMF xəstəsi olan oğlanlarda kəskin orxit rast gəlinir: xayalığın birtərəfli ağrılı ödemə və ağrının 10-12 saat sonra keçməsi (sonsuzluq inkişaf edə bilər);

– baş ağrıları: miqrenəbənzər tutmalar.

**Əzələ simptomatikası** FMF üçün spesifik deyil, çox vaxt mialgiya tutmaları vaxtı, əsasən baldır əzələlərində (dağa çox hərəkət zamanı), əzələ tonusunun azalması ilə, davamlı artritlərin inkişafı zamanı – zədələnmiş oynağa yaxın əzələlərdə kontraktura və əzələlərin atrofiyası ilə təzahür edir [38]. Artritlərlə bağlı olmayan izolyasiya olunmuş mialgiya halları da təsvir edilmişdir. P.Langevitz və həmkarları FMF xəstələrində kolxitsinlə deyil, steroidlərin təyini ilə keçən, davamlı febril mialgiyaların inkişafını müşahidə etmişlər [39]. FMF zamanı olan mialgiyalar KFK, ALT, AST-in səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunurlar [12].

**Dərinin zədələnməsi.** FMF zamanı müxtəlif dəri simptomları müşahidə olunur: övrə (28%-ə kimi), angionevrotik ödem (13,2%), polimorf eritema, herpesomorf və vezikulyoz səpgilər, petexiyalar, ekximozlar, baldırın və ayağın ön səthində erizipeloidəbənzər (qızıl yelə oxşar) eritema. Qızılyeləbənzər eritema ağrılı, dəri səthindən qabaran hiperemiyalı və lokal hipertermiyalı infiltrasiyalarla özünü göstərir [40, 41].

Daban eriteması adətən topuq-pəncə oynaqının artriti ilə əlaqələndirilir. Bu, fiziki yüklə yarana bilər və 48-72 saatlıq istirahət zamanı spontan şəkildə yox ola bilər. FMF-də ağız boşluğunda təkrarlanan xorarlardan 10%-də nisbətində tez-tez rast gəlinir [42].

FMF-in Şenleyn-Henoxun hemorragik purpurası ilə yanaşı rastlanması, ABC-in revmatik patologiya ilə əlaqəsini demonstrasiya edir. Dərinin zədələnməsi həm tutma zamanı (bu erizipeloidəbənzər eritema və övrə üçün xarakterikdir), həm də tutmadankənar dövrlərdə meydana çıxır [1, 12].

**Ürək-damar sisteminin zədələnməsi.** Ürək-damar sisteminin zədələnməsinin tipik, lakin nadir əlamətinə xarakterik simptomları olan perikardit aiddir. Tutma zamanı EKQ-də müxtəlif dəyişikliklər qeydə alınır: PQ intervalının və ya QRS kompleksinin genişlənməsi, müxtəlif aparmalarda ST intervalının izoxəttədən yuxarıya və ya aşağıya yerdəyişməsi, ikifazlı və yaxud mənfi T dişi [43]. Tutmadankənar halda EKQ normallaşır. Bir sıra xəstələrdə tutma zamanı sistolik AT-nin 10-15 mm c.süt. qalxması müşahidə olunur, bu zaman diastolik AT ya normada qalır ya da hətta aşağı düşür. FMF üçün endokardın amiloidoz olmadan zədələnməsi xarakterik deyil.

**Sinir sisteminin zədələnməsi.** FMF-in kardinal təzahürlərinə aid olmasa da, tez-tez rast gəlinir. Tutma zamanı baş ağrısı, işıqdan qorxma, göz yaşı axması, yuxunun pozulması, başda və qulaqlarda küy müşahidə olunur [44]. FMF zamanı geniş əlavə nevroloji pozğunluqlar qeydə alınmışdır. Bunlara qıcolmalar, sinus venalarının trombozu, beyinin psevdoshişlər, görmə sinirin nevriti, sistemli vaskulitlərin mərkəzi sinir sistemi fəsadları, Behçet xəstəliyi və digər), demielinizasiyaedici zədələnmələr və dağınıq skleroz, işemik insult və təkrarlayan aseptik meningit daxildir. Bundan əlavə, FMF zamanı nevroloji təzahürləri qəbul etdiyi dərmanların yan təsirlərini də əks etdirə bilər [45].

Müxtəlif nevroloji simptomatika tutmadankənar da rast gəlinə bilər, lakin silinmiş xarakter daşıya bilər. Vegetativ distoniya sindromunun müxtəlif əlamətləri çox tez-tez müşahidə olunur.

**Sidik-cinsiyyət sisteminin zədələnməsi.** FMF-də böyrəklərin tipik və əsas zədələnməsi amiloidozun inkişafıdır ki, kolxitsinəqədərki dövrdə bu cür xəstələrin ölümünün aparıcı səbəbi idi. Lakin bu təzahürlə FMF-dəki nefroloji pozulmaların spektri bitmir. Y.M.Tareev və həmkarları (1970) müəyyən etmişlər ki, FMF pasiyentlərində amiloidozun inkişafına qədər çox vaxt, diffuz qlomerulonefritlə oxşar morfolojiyaya sahib malik olan kapilyar yumacıqların membranoz zədələnməsi müşahidə edilir. Bu pasiyentlərin çoxunda sonradan böyrəklərin amiloidozu yaranması, müəlliflərə bu mənzərəyə preamiloid mərhələ kimi baxmağa imkan vermişdir [1]. Ağırlaşmamış FMF zamanı tutmanın sonunda çox vaxt poliuriya müşahidə olunur.

FMF-də cinsiyyət sferasının bu pozulmaları müşahidə olunmuşdu: kişilərdə - impotensiya, spermatogenezin çatışmazlığı, ikincili cinsi əlamətlərin yaranmasının pozulması, qadınlarda – hipomenoreya, ovulyasiyanın pozulması, sterillik, spontan abortların və bətdaxili döl ölümünün yüksək tezliyi, sonradan menarxeninin pozulması [12]. FMF-li qadınların çoxunda xəstəlik hamiləlik və laktasiya zamanı yumşalır və abortlardan sonra güclənir, onun paroksizmləri menstruasiyalara uyğun gəlir.

**FMF-in klinik fenotipləri.** Gedişatına görə FMF-in 3 fenotip ayırd edilir [46].

- Fenotip I xəstəliyin tipik klinik mənzərəsi ilə xarakterizə olunur, hansı ki, özünü qızdırma epizodları və artritlər, və ya peritonitlə, plev-

ritlə və yaxud qızılyeləbənzər eritema ilə, yaxud da ki, əvvəlki əlamətlərin AA-amiloidozla kombinasiyası ilə müşahidə olunur. Bu formada aydın klinik əlamətlər olduğu üçün genetik diaqnostikaya ehtiyac duyulmur [46].

- Fenotip II yalnız bir əlamətlə xarakterizə olunur – pasiyentərdə AA-amiloidozu yanaşı simptomlar müşayiət etmir. Diaqnostika ailə anamnezi əsasında aparılır: fenotip I olan qohumlarının olması və ya MEFV geninin mutasiyasının mövcudluğu.
- Fenotip III xəstəliyin simptomuz gedişi, MEFV geninin ən azı iki mutasiyasının varlığı müşahidə olunur və ən azı bir FMF təsdiq olunmuş xəstəsi olan ailədə müəyyən edilir. Bu fenotipin xüsusiyyəti ondadır ki, yüksək penetrasiyalı mutasiyası olmaqla bərabər xəstəliyin heç bir klinik mənzərəsi müşahidə olunmur [46].

**Laborator göstəricilər.** FMF üçün daha çox tipik olan laborator göstəricilərə kəskin faza markerləri olan EÇS, CRP, fibrinogen, zərdab amiloidi A-nın səviyyəsinin tutma zamanı yüksəlməsi aiddir. Tutmadankənar dövrdə əksər pasiyentlərdə kəskin faza aktivliyi göstəriciləri sürətlə normaya düşürlər və bu hüdudda növbəti tutmaya kimi qalırlar [47]. Lakin ~20% FMF pasiyentində aktivlik parametrləri tutmadan kənardakı dövrdə düşür, bu da, əsasən p.M694V (50%-ə kimi) mutanat allelinin homoziqot daşıyıcılığı ilə assosiasiya olunan, ağır keçən fenotipin olmasına dəlalət edir [4, 48]. Tutmalararası dövrdə məhz persistensiya edən laborator kəskin faza aktivliyi olan, xüsusən də kolxitsin terapiyasında olanlar, AA-amiloidozunun inkişafının risk qrupuna aid edirlər [48, 49]. Göstərilmişdir ki, tutmalararası dövrdə zərdab amiloidi A-nın (ZAA) yüksək səviyyəsi FMF pasiyentlərinin sağ qalması ilə korrelyasiya edir [4, 50].

Həmlə zamanı tranzitor mikrohematuriya və proteinuriya müşahidə edilə bilər, lakin  $\geq 0,5$  q/sutka proteinuriyanın olması FMF xəstəsində böyrəklərin amiloidozunun inkişafının çox yüksək ehtimalından xəbər verir [51].

**Diaqnostik meyarlar.** Əksər müəlliflərin qeyd-nə əsasən, FMF-in diaqnozu ilk növbədə klinikidir. Ciddi genealoji anamnezin yığılması çox vacibdir. Pasiyentin etnik mənsubiyyətini nəzərə almaq vacibdir, lakin unutmaq lazım deyil ki, xəstəlik on-

larçün bu xəstəliyin xarakterik olmadığı etnik qruplarda da rast gəlinə bilər. Diaqnostikanın aparılmasında MEFV geninin mutasiyasının xarakterik molekulyar-genetik tipləşdirilməsi də müəyyən yardımı edə bilər.

Dünyada istifadə olunan əsas meyarlar Tel-Haşomer (1998) meyarlarıdır, lakin onlar yüksək

FMF tezliyi olan populyasiyalar üçün adaptasiya olunub və yaşlı xəstələrin müəyyən edilmişdir [52]. Tel-Haşomer meyarları FMF-in diaqnostikasında “qızıl standart” hesab edilir. Bununla yanaşı, onlar özündə amiloidozun varlığını – hazırda qarşısı alınmayan ağırlaşmanı da daşıyırlar. Bu meyarlar cədv. 2-də göstərilmişdir.

**Cədvəl 2**

**Diaqnostik meyarlar, Tel-Hashomer (1998) [4, 10, 52, 53]**

<b>Böyük meyarlar</b>	<b>Kiçik meyarlar</b>
Peritonit, sinovit və ya plevritlə müşayiət olunan residivləşən qızdırma epizodları	Residivləşən qızdırma epizodları
AA-amiloidoz ona səbəb ola bilən digər xəstəliklərin yoxluğu şəraitində	Dəridə qızılyeləbənər eritema
Kolxitsinə müsbət terapevtik cavab	1-ci dərəcəli qohumlar içərisində FMF-in olması
<b>FMF-in qəti diaqnozu 2 böyük və ya 1 böyük+ 2 kiçik meyarların olmasını tələb edir</b> <b>Ehtimal olunan diaqnozu 1 böyük və 1 kiçik meyarın varlığını tələb edir</b>	

FMF diaqnozunu müəyyənləşdirilməsi üçün  $\geq 1$  böyük meyar və ya  $\geq 2$  kiçik meyar, və yaxud 1 böyük  $+ \geq 5$  dəstəkləyici meyar, və yaxud da ki 1 kiçik və ilk 5 dəstəkləyici meyardan  $+ \geq 4$  ilə uyğunluğu vacibdir

Tel-Haşomer meyarlarının həssaslığı və spesifikliyi müvafiq olaraq 95 və 97% təşkil edir [53].

Beləliklə, FMF üçün ən xarakterik əlamətləri etmək olar:

- xroniki residivləşən gedişat;
- tutma zamanı ağır vəziyyət və remissiya zamanı tam sağlamlıq hissi;
- yalnız ağırlıq və müddət baxımından fərqlənən və heç bir anatomik dəyişiklik qoymayan tutmaların oxşarlığı;
- böyrək çatışmazlığı ilə nəticələnən AA amiloidozunun yüksək tezliyi (30-40%) [24].

**Diferensial diaqnostika** qızdırma ilə müşahidə olunan infeksiya xəstəliklərin geniş əhatəsində aparılır. Diferensial diaqnostika çərçivəsinə həmçinin cərrahi (kəskin qarın), revmatik (revmatoid artrit, qırmızı qurd eşənəyi, yuvenil idiopatik artrit), onkematoloji, dermatoloji xəstəliklər də daxildir. Bundan savayı, vaxtında qoyulmamış diaqnoz terapiyanın təyininin gecikməsinə, nəticə etibarilə isə amiloidoz və müvafiq olaraq xroniki böyrək çatışmazlığının riskinin artmasına – pasiyentin həyatını

təhlükəyə atan ağırlaşmaların yaranmasına səbəb olur. Bununla belə müasir terapiya bu qorxunc vəziyyətin inkişafının qarşısını ala biləcək səviyyədədir [29].

**FMF-in ağırlaşmaları.** Kolxistin istifadəsinə qədər FMF xəstələrinin itirilməsinə səbəb olan əsas ağırlaşma, böyrəklərdə lokalizasiya olunan və progressivləşən xroniki böyrək çatışmazlığının inkişafına səbəb olan AA-amiloidoz idi. Mədə-bağırsaq traktının, qaraciyərin, dalağın, nadir halda – ürək, xayalar və qalxanabənər vəzin amiloidozu da müşahidə oluna bilər [2, 54-56].

Bitişmə xəstəliyi – tezliyində görə ikinci (böyrək amiloidozundan sonra) olan FMF-in həyatçün təhlükəli ağırlaşması olub, təkrarlanan aseptik peritonitin və ya cərrahi müdaxilələrin nəticəsidir (tez-tez səbəbsiz appendektomiya, xolesistektomiyanın və d.). Əksər FMF xəstələrində peritoneal bitişmələr olur, 3% halda bitişmə mənşəli (mexaniki) nazik bağırsaq keçilməzliyi ilə ağırlaşırlar.

FMF-in ağırlaşmaları siyahısına splenomeqaliyanı, sümük toxumasının mineral sıxlığının azalmasını da daxil etmək gərəkir [4, 46, 57].

Pasiyentlərdə həyat keyfiyyətinin aşağı düşməsi, depressiya və psixi pozuntular, ürək xəstəliklərinin yaranmasının yüksək riski, qadınlarda sonsuzluq və ya vaxtından əvvəl doğuş halları müşahidə olunur

[29, 46]. İnfertilliyin əsas səbəbini kolxitsinin kişilərdə spermatozoidlərin hərəkətliliyinə, qadınlarda uşaqlıq borularının kirpikli epitelisinin hərəkətliliyinə təsir etməsini hesab edirlər. Qadınlarda sonsuzluğun səbəblərinə xəstəliyin yüksək iltihabi aktivliyinin hormonal fona təsirini, həmçinin residivləşən peritonitlərin nəticəsində yaranan bitişmə xəstəliyini bağlayırlar [58,59].

**FMF-in müalicəsi.** FMF müalicəsinin əsas məqsədi klinik həmlələrin qarşısını almaq, xronik subklinik iltihabın və kəskin faza göstəricilərinin, xüsusən, serumlardakı amiloid A zülalının supresiyası, həmçinin ikincili amiloidozun və digər uzunmüddətli fəsadların inkişafının qarşısını almaqdır. Həmlələrin tezliyinin azalması ilə həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması, əksər xəstələr üçün əldə edilə bilən bir məqsəddir. Lakin FMF-nin ağır formasında həmlələrin tamamilə dayanması çox nadir hallarda baş verir, xüsusən M694V geninin homozigot daşıyıcıları olan xəstələrdə [60].

Bazis terapiyasının əsasını kolxitsin təşkil edir. Kolxitsinin istifadə erası 1972-ci ildə amerikalı həkim S.Goldfingerin bu preparatın FMF-li pasiyentlərə təyininə dair nəticələri dərc etməsilə başlayır [61, 62]. **Kolxitsinin** klinik praktikaya tətbiqindən sonra, FMF xəstələrinin proqnozları kökündən dəyişilmiş oldu. Hətta kolxitsin residivlərin qarşısını ala bilmədiyi hallarda belə, əhəmiyyətli dərəcədə amiloidozun inkişaf riskini azaldır.

Hazırda, 2007-ci ildə təsdiqlənmiş FMF-in müalicəsinə həsr olunan Konsensusa əsasən, kolxitsin böyükəldə və uşaqlarda uzunmüddətli terapiya, tutmaların, həmçinin böyrək amiloidozunun inkişafının profilaktikasın üçün yeganə rəsmi, təhlükəsiz və effektiv preparat kimi tanınmışdır. EULAR (2016) tövsiyələrinə uyğun olaraq FMF (sübut dərəcəsi A) diaqnozu təsdiqləndikdən sonra kolxitsin təyin olunmalıdır [63].

FMF zamanı kolxitsinin təsir mexanizmi tam müəyyən edilməmişdir. Hesab edilir ki, kolxitsin neyrotfillərin iltihab ocağına miqrasiyasının qarşısını alır, leykositlərin xemotaksisini ləngidir, sitokin və prostanoidlərin sintez olunma qabiliyyətini azaldır, nəticə etibarilə iltihabəleyhinə təsir göstərir [64]. Kolxitsinin effektivliyi əsasən, preparatın dozasından, MEFV genotipindən və xəstəliyin manifestasiya yaşından asılıdır. Vacib məsələ odur ki, preparatın minimal dozası əksər FMF xəstələrində

tutmaların aradan qalxmasına səbəb olur [25, 64]. FMF-də kolxitsinin uzunmüddətli istifadəsi 60-75% xəstələrdə tam remissiyaya, 10-30% pasiyentlərdə natamam (tutmaların tezliyinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması və ya bir simptomun remissiyasına) remissiyaya gətirib çıxardır [64].

Böyükəldə üçün maksimal doza 3mq/sutka təşkil edir. Kolxitsinin kiçik dozalarının qəbulu adətən rahat ötürülür. Kolxitsinin dozası xəstəliyin ağır gedişi zamanı artırıla bilər (amiloidoz və digər ağırlaşmaların inkişafı ilə müşayiət oluna, kolxitsinin standart dozalarına qarşı rezistentlik). Kolxitsin üçün dozadan asılı iltihabəleyhinə xüsusiyyətləri xarakterikdir.

Kolxitsinin ən çox rast gəlinən arzuolunmaz təsirlərinə preparatın hətta 0,5mq/sutka (10% pasiyentlərdə) dozada belə ilk ayda qəbulunda yaranan ürəkbulanma, qarında ağrı və diareya əlamətləri aiddir [25, 59]. Həmçinin kolxitsinin qəbulunun fonunda transaminazaların (ALT, AST) səviyyəsinin artması müşahidə oluna bilər [29, 59]. Buna görə də FMF olan xəstələrdə bu göstəricilərə mütəmadi olaraq nəzarət etmək lazımdır və əgər üst normanın iki yuxarı həddini aşarsa, preparatın dozasını azaltmaq lazımdır [25, 29].

Kolxitsin təkcə xəstəliyin həmlələrinin qarşısını almır və ya onun tezliyi və ağırlığını azaltmır, həm də ən əsas preparatın adekvat dozalarının təyinatını minimuma endirməklə və pasiyentçün kompləntliyini təmin etməklə, amiloidozun yaranma riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır [25, 65]. Vacib məsələ odur ki, hətta xəstəliyin həmlələrinin qarşısını ala bilmədiyi halda belə, kolxitsin amiloidozun yaranmasının qarşısını alır [66, 67].

Diaqnozu dəqiqləşdirilmiş FMF xəstələri üçün kolxitsinin davamlı təyini üçün ömürlükdür. Əksər FMF xəstələrində kolxitsin müalicəsinin dayandırılması xəstəliyin kəskinləşməsinə və tutmaların yenidən başlanmasına səbəb olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, 5% xəstələrdə preparata qarşı rezistentlik müşahidə olunur: hətta preparatın  $\geq 2$  mg/gün yüksək dozada qəbulu zamanı belə, ildə 6-dan çox tipik ağırlaşmaların olması və yaxud  $\geq 3$  tutma tezliyinin 4-6 ay ərzində saxlanılması [68].

Tutma zamanı simptomlar qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatların köməyiylə aradan qaldırıla bilər. Qeyd edilir ki, qlükokortikoidlər tutmaların davam etmə müddətini azalda bilər, lakin onların qəbulu fonunda tutmaların tezliklərinin artması riski

vardır.

Təxminən 5% FMF xəstələrində patoloji prosesə oynaq cəlb olunur. Əksər hallarda sakroileit və periferik oliqo- və ya monoartitli spondiloartrit tipində zədələnmələr müşahidə olunur. FMF xəstələrində xroniki artritlərin müalicəsində kolxitsin hər zaman effektiv deyildir. Belə hallarda antirevmatik xəstəlik-modifikasiyaedici və yaxud bioloji gen mühəndisliyi preparatları göstəriş sayılırlar [60]. Son illər gen mühəndisliyi bioloji preparatları daha geniş istifadə olunurlar: interleykin 1 (anakinra) və TNF- $\alpha$  inhibitorları (infliksımab). Bu preparatların müsbət effektləri müşahidə olunsada, həmişə qeyd edilir ki, onlar kolxitsin terapiyasını əvəz edə bilməzlər.

**Proqnoz.** Amiloidozun inkişafı getməyən FMF xəstələrinin həyat üçün proqnozu qənaətbəxşdir. Adətən, həmlələr müalicə fonunda yaxşılaşır və onların tezliyi yaşla azalır. Müəyyən genotiplər, məsələn, 694V, böyrək amiloidozu kimi fəsadların və daha tez-tez baş verən həmlələrin daha yüksək

riski ilə əlaqələndirilir. Buna görə də, onlar digər genotiplərlə müqayisədə qeyri qənaətbəxş proqnozla əlaqəlidir [67].

Xəstəliyin davamlı tutmaları müvəqqəti olaraq əmək qabiliyyətinin itməsinə səbəb ola bilər. Amiloidozun inkişafı böyrək çatışmazlığı ilə bağlı olaraq əlilliklə nəticələnə bilər (çox vaxt 40 yaşa kimi). Kolxitsinin istifadəsinə kimi amiloidozulu xəstələrin 5 və 10 illik yaşama imkanları müvafiq olaraq 48 və 24% idi. Kolxitsinlə müalicə aparıldıqda isə bu göstərici 100%-ə yüksəldi, orta yaşama ili isə 16 yaşa qədər oldu [68].

Kolxitsin amiloid nefropatiyanın mərhələsindən asılı olmayaraq effektiv hesab olunur, lakin müalicə nə qədər tez başlanılsa, bir o qədər də tez müsbət nəticəni əldə etmək olar. Buna görə də, diaqnozun vaxtında doğru təyin edilməsi və kolxitsinlə sistematik müalicənin aparılması çox vacibdir ki, təkə tutmaların qarşısı alınmasın, həm də amiloidozun profilaktikası aparılsın.

#### ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему // Современная ревматология, 2013; № 1: с. 24-30.
2. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes // Acta Biol Aten Parmen, 2004;75:92-99.
3. Эседов Э.М., Абасова А.С., Меджидова Р.А., Биячуева Л.А. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у жителей Дагестана // Клиническая медицина, 2020;98(7):536-542. doi:10. 30629/0023-2149-2020-98 -7-536-542.
4. Костик М. М., Жогова О. В., Лагунова Н.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению // Вопросы современной педиатрии, 2018; 17 (5): 371-380. doi: 10. 15690/vsp.v17i5.1953.
5. McDermott M.F, Aksentjevich I., Galon J. et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes // Cell, 1999;97(1):133-144. doi: 10.1016/s0092- 8674(00)80721-7.
6. Aksentjevich I., Kastner D.L. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges // Nat Rev Rheumatol. 2011;7(8):469-478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
7. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза // Архив внутренней медицины, 2015. № 21. С. 7—11.
8. Пименов И.А. Амилоидоз как осложнение семейной средиземноморской лихорадки // Электронное научно-оое издание Альманах Пространство и Время Т. 17, Вып. 11, 2019. doi: 10.24411/2227-9490-2019-11021.
9. Reimann H.A. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia // J Am Med Assoc. 1948; 24;136(4):239-44.
10. Hageman I.M.G., Visser H., Veenstra J. et al. Familial Mediterranean Fever (FMF): A single center retrospective study in Amsterdam // Netherland's journal of medicine, 2019;77(5), 177-182.
11. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S. et al. An Update on Familial Mediterranean Fever // Int J Mol Sci. 2023 May 31;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms 24119584.
12. Федоров Е.С, Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема // Современная ревматология, 2018;12(3):61-69. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69.
13. Gallego E, Arias-Merino G, Sánchez-Díaz G. et al. Familial Mediterranean Fever in Spain: Time Trend and Spatial Distribution of the Hospitalizations // Int J Environ Res Public Health., 2023;20(5):4374. doi: 10.3390/ijerph20054374.
14. Stojanov S, Kastner D. Current Opinion in Rheumatology, 2005, 17(5): 586-599. doi: 10.1097/bor.0000174210.78449.6b.
15. Рамеев В.В., Богданова М.В., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину // Альманах клинической медицины. 2017;45(7): 605-615. doi: 10.18786/2072-0505-2017- 45-7-605-615.
16. Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever // Lancet 1998; 351: p. 659-664. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
17. Клинические рекомендации. Семейная средиземноморская лихорадка, 2021; 258 с.

18. Kirectepe A.K., Kasapcopur O., Arisoy N. et al. Analysis of MEFV exon methylation and expression patterns in familial Mediterranean fever // *BMC Med Genet.* 2011; 7;12: 105. doi: 10.1186/1471-2350-12-105.
19. Ревматология: оксфордский справочник / Гэвин Клуни, Ник Уилкинсон, Елена Никифору, Дипак Джейдон; пер. с англ. под ред. А. М. Лилы - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 1088 с. doi: 10.33029/9704-6848-7-OSR-2022-1-1088.
20. Ehlers L., Rolfes E., Lieber M. et al. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children // *Pediatr Rheumatol.*, 2023; 21, p.108. doi:10.1186/s12969-023-00875-y.
21. 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; 43:227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2.
22. Клиновская А.С., Гургенадзе А.П., Журули Г.Н. и др. Семейная средиземноморская я лихорадка. современный взгляд на проблему. Проявления в ЧЛЮ // *Российский стоматологический журнал.* 2019; 23 (5): 227-231. doi:10.18821/1728-2802-2019-23-5-227-231.
23. Больбот Ю. Аутовоспалительные синдромы как причина рецидивирующей лихорадки у детей // *Журнал ЗТД* 2014; №1 (46)
24. Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клинический случай // *Клиническая практика.* 2019; 10(1):101–107. doi: 10.17816/clinpract101101–107.
25. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial mediterranean fever: literature review and consensus statement // *Pediatrics.* 2007;119(2):e474–483. doi: 10.1542/peds.2006–1434.
26. Zadeh N, Getzug T, Grody WW. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic // *Genet Med.* 2011;13(3):263–269. doi: 10.1097/GIM.0b013e31820e27b1.
27. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N. et al. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever // *J Rheumatol.*, 2006; 33(6):1089-92.
28. Kone-Paut I, Hentgen V, Touitou I. Current data on familia Mediterranean fever // *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):111–114. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.021.
29. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Jan- Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754.PMID: 32809589.*
30. Tunca M., Ozdogan H., Kasapcopur O. et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a Nationwide Multicenter Study // *Medicine*, 2005;84:1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
31. Wekell P, Wester T. Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children // *Pediatr Surg Int.*, 2022; 38 (8):1099-1104. doi:10.1007/s00383-022-05153-8.
32. Дьяконова Е.Ю., Валиева С.И., Алексева Е.И. и др. Периодическая болезнь у детей как «маска острого живота» и причина эксплоративных лапаротомий // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*, 2016; Т.6, №3: с. 67-72. doi:10.17816/psaic273.
33. Maggio M.C., Corsello G. FMF is not always “fever”: from clinical presentation to “treat to target” // *Ital J Pediatr.*, 2020; 46, 7. doi:10.1186/s13052-019-0766-z.
34. Крутихина С.Б., Горелов А.В., Ратникова М.А. Опыт применения селективных холинолитиков при периодической болезни у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2011. Т. 10, № 5. С. 138—142.
35. Majeed H.A., Rawashdeh M. The Clinical Patterns of Arthritis in Children with Familial Mediterranean Fever // *QJM.* 1997; 90:37–43. doi: 10.1093/qjmed/90.1.37.
36. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world // *Arthritis Rheum.*, 2009;61(10):1447-1453. doi: 10.1002/art.24458.
37. Galeazzi M., Gasbarrini G., Ghirandello A. et al. Autoinflammatory syndromes // *Clin Exp Rheum* 2006;24(Suppl 40):79–85.
38. Tufan A, Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review // *Turk J Med Sci.*, 2020;50(SI-2):1591-1610. doi: 10.3906/sag-2008-11.
39. Langevitz P., Livneh A., Zemer D. et al. Protracted febrile myalgia in patients with FMF // *J Rheum* 1994;21:1708-9.
40. Barut K., Sahin S., Adrovic A. et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience // *Rheumatol Int.* 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
41. Gul A., Ozdogan H., Erer B. et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever // *Arthritis Res Ther.*, 2015;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
42. Koné Paut I., Dubuc M., Sportouch J. et al. Phenotype-Genotype Correlation in 91 Patients with Familial Mediterranean Fever Reveals a High Frequency of Cutaneomucous Features // *Rheumatology*, 2000; 39:1275–1279. doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1275.
43. Eliakim M., Ehrenfeld E.N. Electrocardiographic changes in recurrent polyserositis (Periodic disease) // *Am J Cardiol.*, 1961;7:517–21.
44. Salehzadeh F., Azami A., Motezarre M. et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: a Genotype-Phenotype Correlation Study // *Open Access Rheumatol.*, 2020; 12:15-19. doi:10.2147/OARRR.S238649.
45. Feld O., Yahalom G., Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: Published and own experience // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Vol. 26(1), 2012, p. 119-133. doi:10.1016/j.berh. 2012.01.004.
46. Ben-Zvi I., Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy // *Nat Rev Rheumatol.*, 2011;7(2): 105–112. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181.
47. Korkmaz C., Ozdogan H., Kasapcopur O., Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever // *Ann Rheum Dis.*, 2002;61(1):79–81. doi: 10.1136/ard.61.1.79.
48. Bayram M.T, Cankaya T., Bora E. et al. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever // *Rheumatol Int.* 2015;35(8):1393–1398. doi: 10.1007/s00296- 015-3227-z.
49. Kilic A, Varkal M.A, Durmus M.S. et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever // *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1.

50. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis // *N Engl J Med.*, 2007;356(23):2361–2371. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
51. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра) // *Современная ревматология.* 2017;11(2):34–40. doi:10.14412/1996-7012-2017-2-34-40.
52. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene // *Scand J Rheumatol.*, 1998;27(2): 92–97. doi: 10.1080/030097498440949.
53. Livneh A, Langevitz P, Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever // *Arthritis Rheum.*, 1997;40(10): 1879–1885. doi:10.1002/art. 1780401023.
54. Drenth G, van der Meer G.W. Hereditary Periodic fever // *New Engl J med* 2001;345(24):1748–1757. doi: 10.1056/NEJMra010200.
55. Рамеев В.В. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы // *Клиницист* 2008; 2:6–15.
56. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease // *Eur J Pediatr.*, 2003;162(7-8):449–454. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.
57. Salah S., El-Masry S.A., Sheba H.F. et al. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever // *Iran J Med Sci.* 2016;41(1):2–8.
58. Berkun Y., Ben-Chetrit E., Klar A., Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever are they more frequent? // *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(5):316–321. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2006.11.002.
59. Ben-Chetrit E., Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? // *Arthr. Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):143–148. doi: 10.1002/acr.20061.
60. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR, 2016 // *Архивъ внутренней медицины,* 2016; № 6: с.5-11. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-5-11.
61. Goldfinger S.E. Colchicine for familial Mediterranean fever // *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
62. Dinarello C.A, Wolff S.M., Goldfinger S.E. et al. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial // *N Engl J Med.* 1974;291(18):934–937. doi: 10.1056/NEJM197410312911804].
63. Ozen S., Demirkaya E., Erer B. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever // *Ann Rheum Dis.*, 2016;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
64. Niel E., Sherrmann J-M. Colchicine today // *Joint Bone Spine,* 2006;73(6):672–678. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
65. Demirkaya E., Erer B., Ozen S., Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever // *Rheumatol Int.* 2016; 36(3):325-31. doi: 10.1007/s00296-015-3408-9.
66. Hentgen V., Grateu G., Kone-Paut I. et al. Evidence-based recommendation for the partial management for Familial Mediterranean Fever // *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3): 387-91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011.
67. Ozen S, Aktay N, Lainka E. et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease // *Ann Rheum Dis.*, 2009;68(2):246-248. doi: 10.1136/ard.2008.092031.
68. Шамов И.А. Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь) // *Клиническая медицина,* 2014, № 3: с. 31-33.

## РЕЗЮМЕ

### СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА: АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Касумова Ф.Н., <sup>1</sup>Агаев А.Р., <sup>1</sup>Нурмамедова Г.С., <sup>2</sup>Мамедов М.Я., <sup>3</sup>Гулиева И.М.

<sup>1</sup>Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра терапии, Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>Центральный Военный Госпиталь ВС, отделение ревматологии, Баку, Азербайджан;

<sup>3</sup>Центральная Больница Нефтяников, отделение терапии, Баку, Азербайджан

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – это наиболее распространенный аутовоспалительный синдром, характеризующийся рецидивирующими эпизодами лихорадки и асептического воспаления серозных оболочек. Заболевание связано с мутацией гена MEFV, кодирующего белок пирин, участвующий в регуляции воспалительного ответа. Клиническая картина ССЛ включает абдоминальные, плевральные и артритические атаки, сопровождающиеся сильной болью и лихорадкой. Диагностика основывается на клинических критериях и молекулярно-генетическом анализе. Основным методом лечения является колхицин, предотвращающий рецидивы и развитие амилоидоза. Ранняя диагностика и своевременная терапия играют

---

ключевую роль в предотвращении осложнений и улучшении качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, MEFV, пирин, аутовоспалительный синдром, лихорадка, амилоидоз, колхицин.

## SUMMARY

### FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER: AUTOINFLAMMATORY SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

<sup>1</sup>Gasimova F.N., <sup>1</sup>Agayev A.R., <sup>1</sup>Nurmammadova G.S., <sup>2</sup>Mammadov M.Y., <sup>3</sup>Guliyeva İ.M.

<sup>1</sup>*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,  
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan;*

<sup>2</sup>*General Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Azerbaijan,  
Department of Rheumatology, Baku, Azerbaijan;*

<sup>3</sup>*Central Hospital of Oilworkers, Department of Therapy, Baku, Azerbaijan*

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common autoinflammatory syndrome, characterized by recurrent episodes of fever and aseptic inflammation of serous membranes. The disease is associated with mutations in the MEFV gene, which encodes pyrin, a protein involved in regulating the inflammatory response. The clinical presentation of FMF includes abdominal, pleural, and arthritic attacks accompanied by severe pain and fever. Diagnosis is based on clinical criteria and molecular genetic analysis. The primary treatment is colchicine, which prevents relapses and the development of amyloidosis. Early diagnosis and timely therapy play a crucial role in preventing complications and improving patients' quality of life.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever, MEFV, pyrin, autoinflammatory syndrome, fever, amyloidosis, colchicine.

*Redaksiyaya daxil olub: 03.05.2024*

*Çapa tövsiyə olunub: 01.06.2024*

*Rəyçi: Dos. N.N.Hüseynova*