

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки

А.А. Заяева, М.С. Полторац, Г.Н. Кошукова, Е.М. Доля, И.А. Яцков

A Clinical Case of Familial Mediterranean Fever

A.A. Zayaeva, M.S. Poltorak, G.N. Koshukova, E.M. Dolya, I.A. Yatskov

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, генетическое исследование, моноклональные антитела

Резюме

Клинический случай семейной средиземноморской лихорадки

А.А. Заяева, М.С. Полторац, Г.Н. Кошукова, Е.М. Доля, И.А. Яцков

В статье дано описание семейной средиземноморской лихорадки (называемой также периодической или армянской болезнью, или наследственным семейным амилоидозом без невропатии) – редкого наследственного заболевания, в основе которого лежит мутация в экзонах гена MEFV, располагающегося в коротком плече 16 хромосомы. Встречается периодическая болезнь преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в странах на территории Средиземноморья (вне зависимости от места их нынешнего проживания), особенно у армян, евреев (чаще сефардов), арабов и лишь в 6% случаев у лиц прочих национальностей. Заболевание характеризуется возвратными эпизодами лихорадки до 40 °С и выше, продолжительностью, как правило, 12-72 часов и асептическим воспалением серозных оболочек (перитонитом, плевритом). В данной статье на клиническом примере подробно описано наблюдение больного в возрасте 40 лет, который находился на амбулаторном лечении у ревматолога поликлиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь) с диагнозом: Периодическая болезнь или семейная средиземноморская лихорадка, смешанная форма, высокой степени активности.

Клинико-лабораторная характеристика данного случая заболевания представлена в иллюстрациях и таблицах. Также описан весь процесс диагностического поиска и применяемое лечение.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, генетическое исследование, моноклональные антитела.

Заяева Анна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: a-zayaeva@ya.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Полторац Мария Сергеевна – студентка кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Poltorsim5@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Кошукова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: koshukova.gn@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Доля Елена Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dolyalena@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Яцков Игорь Анатольевич – ассистент кафедры внутренней медицины №2, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: edgetmd@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Abstract

A Clinical Case of Familial Mediterranean Fever

A.A. Zayaeva, M.S. Poltorak, G.N. Koshukova, E.M. Dolya, I.A. Yatskov

This article describes familial Mediterranean fever (also called recurrent or Armenian disease, or familial hereditary amyloidosis without neuropathy), a rare hereditary disease based on a mutation in the exons of the MEFV gene located in the short arm of the 16th chromosome. It occurs predominantly in populations whose ancestors lived in Mediterranean countries (regardless of where they live today), especially in Armenians, Jews (often Sephardic), Arabs, and only 6% of other nationalities. The disease is characterized by recurrent episodes of fever up to 40°C and higher, usually lasting 12-72 hours, and aseptic inflammation of the serous membranes (peritonitis, pleurisy). This article describes in detail the observation of a patient, 40 years old, who was an outpatient at the rheumatologist of the Republican Clinical Hospital «N.A. Semashko» (Simferopol) with the following diagnosis: Periodic disease or familial Mediterranean fever, mixed form, high activity.

The clinical and laboratory characteristics of this case are presented in illustrations and tables. The entire diagnostic search process and the treatment used are also described.

Key words: familial Mediterranean fever, genetic testing, monoclonal antibodies.

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever – FMF) – наследственное моногенное аутовоспалительное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется возвратными эпизодами лихорадки и асептическим воспалением серозных оболочек (серозиты, синовиты) [1, 2]. Данное заболевание относится к группе аутовоспалительных заболеваний, для которых характерно отсутствие инфекционных, аутоиммунных причин развития воспаления, но на первый план выходит нарушения естественного иммунитета [3].

ПБ вызывает интерес, так как из-за многогранности клинической картины может маскироваться за другими заболеваниями, и только подробный сбор анамнеза, особенности клинической картины и генетическое исследование позволяют точно установить диагноз. Заболевание встречается преимущественно в определенных этнических группах, населяющих страны средиземноморского бассейна. Наиболее подвержены заболеванию представители четырех этнических групп: евреи-сефарды, арабы, турки, армяне с максимальной распространенностью болезни, колеблющейся в пределах 1:100-1:400. Исторически эндемичной страной по ПБ является Армения, где почти 20% населения являются носителями мутантного гена [4]. В Российской Федерации вследствие отсутствия популяционных исследований, достаточного статистического учета распространенность ПБ основывается на расчетных цифрах, связанных с этническими особенностями регионов. Согласно этим данным, именно среди населения южных регионов предполагаемо чаще регистрируется ПБ, по предварительным расчетам пациентов в южных регионах РФ может быть более тысячи, а в целом по РФ – более 3 тысяч [5]. Соответственно Крым, ввиду исторических особенностей и национального разнообразия, является регионом, где необходима повышенная насторо-

женность в отношении ПБ. На данный момент на территории Крыма зарегистрировано 16 человек с генетически подтвержденным диагнозом [6]. Чаще заболевание встречается среди лиц мужского пола [4]. Заболевание манифестирует в детском возрасте, основными проявлениями которого являются: эпизоды обострения, которые длятся около 48-72 ч. Интервалы между атаками длятся в среднем 3-5 недель. Лихорадка наблюдается у всех больных с ПБ — без неё диагноз неправомерен. Лихорадка развивается внезапно, в течение нескольких часов до максимальных цифр (до 40° С). Вследствие асептического перитонита развивается картина «острого живота». Торакальная симптоматика в виде болей в груди представлена асептическим плевритом, реже встречается перикардит. При суставном синдроме типичные клинические проявления – моноартрит (реже олигоартриты). Чаще всего вовлекаются коленные суставы, реже голеностопные и тазобедренные. Нередко у части больных ПБ возникают кожные поражения в виде рожеподобной эритемы [7]. Основные лабораторные показатели, чаще всего определяемые во врачебной практике, — это повышение СРБ и нейтрофильный лейкоцитоз, также во время атаки встречается транзиторная микрогематурия и протеинурия. Важно акцентировать внимание на ранней постановке данного диагноза, вследствие опасности развития амилоидоза с развитием мультиорганных поражений, а чаще всего амилоидоза почек и хронической болезни почек, так как это является основной причиной летальных исходов у больных ПБ. Вовремя поставленный диагноз позволяет проводить эффективное патогенетическое лечение, что уменьшает риски возникновения амилоидоза [1, 7]. На сегодняшний день основными патогенетическими препаратами для лечения и профилактики обострений ПБ являются колхицин и канакинумаб. У взрослых терапия колхицином проводится в дозе 1-2 мг/сут. Канакинумаб (на территории РФ зарегистрирован

под названием Иларис®) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к интерлейкину-1 β (ИЛ-1 β), которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Канакинумаб вводится подкожно каждые 8 недель в дозе 150 мг, при необходимости ее можно увеличить до 300 мг [7, 8]. В связи с этим нам интересно вам представить клинический случай, который позволит увидеть многогранность периодической болезни и осветить основные этапы лечения.

Цель и задачи

В своей статье мы хотим представить вам клинический случай, который позволит увидеть многогранность периодической болезни и осветить основные этапы лечения.

Материал и методы

Материалами работы послужили анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные клинического случая ПБ у 40-летнего мужчины А., который проходил амбулаторное лечение на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Симферополя.

Результаты и обсуждение

Пациент А., 40 лет, обратился к участковому терапевту с жалобами на эпизоды лихорадки до 38,5 $^{\circ}$ C, послабление стула, боли в коленных, плечевых, лучезапястных, тазобедренных суставах длительностью от 1 до 3 дней с самостоятельным разрешением 1 раз в месяц. При детальном анализе жалоб было выявлено, что боли в суставах усиливаются в покое, максимальны во второй половине ночи и в утренние часы, сопровождаются их припуханием, уменьшаются при физической активности. Жидкий стул во время обострения носил кашицеобразный характер, без патологических примесей и изменения цвета, до 5-10 раз в сутки. Отмечалось два приступа выраженной боли в брюшной полости, сопровождающиеся потерей сознания. Медицинские обследования и лечение не проводилось. При обострениях принимал самостоятельно НПВС (нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки) с частичным положительным эффектом. С 18 лет стали беспокоить давящие периодические колющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, без четкой иррадиации, и сердцебиение, самостоятельно разрешающиеся. В 19 лет отмечалось развитие выраженного симметричного отека нижних конечностей до бедра, сопровождающегося повышением температуры, ознобом, сердцебиением. Пациенту выставлялись различные диагнозы – вегетососудистая дистония, синдром раздраженного кишечника, хронический гастроудоденит, полиартрит неуточненный. Получал краткосрочное симптоматическое лечение, неоднократно назначались кур-

сы антибактериальной терапии широкого спектра действия, без положительного клинического эффекта, длительная терапия не проводилась. Из семейного анамнеза известно, что впоследствии у 6 детей пациента в возрасте от двух до четырнадцати лет имеется схожая клиника, также есть указания на идентичные жалобы с раннего возраста у деда и прадеда по отцовской линии, оба умерли в возрасте до 45 лет от неизвестной болезни почек. В 2016 году в связи с обострением заболевания пациент был направлен на консультацию к ревматологу ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко». Для исключения органической патологии ЖКТ при диарейном синдроме было назначено УЗИ ОБП, по результатам которого не было выявлено изменений со стороны печени, поджелудочной железы, мезентериальных лимфоузлов; при проведении трехкратной копрограммы наблюдалась слизь, отсутствовали лабораторные признаки недостаточности поджелудочной железы в виде стеатореи, креатореи, амилореи. При проведении фиброколоноскопии патологических изменений просвета и слизистой оболочки не обнаружено, складки выражены, тонус сохранен. ЭГДС (заключение): признаки хронического гастроудоденита. 13С-уреазный дыхательный тест для выявления инфицирования *H. pylori* – отрицательный. Для исключения патологии сердечно-сосудистой системы пациенту выполнили ЭКГ и ЭхоКГ. Клинически значимых изменений не выявлено. При оценке лабораторных показателей крови (ОАК и СРБ) в период ремиссии патологических изменений не обнаружено, однако при анализе амбулаторной карты пациента во время лихорадки, полиартралгии и диареи отмечался умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ, положительные значения СРБ (более 5 мг/л). Кроме этого, ретроспективно установлено, что пациент в 32 года перенес двусторонний плеврит (плевральная пункция не проводилась, плеврит подтвержден рентгенологически), сопровождался подъемом температуры до 38,2 С, болями в суставах, грудной клетке. На основании жалоб: эпизоды лихорадки, диареи, абдоминальные боли, боли в периферических суставах, сердцебиение, симметричный отек нижних конечностей, длительностью от 1 до 3 суток с самостоятельным разрешением, периодичность вышеуказанных симптомов (1 раз в 3-4 недели), семейного анамнеза, дифференциальной диагностики, была заподозрена ПБ. Пациент был отправлен на консультацию генетика с последующим генетическим исследованием, в результате которого была выявлена мутация c2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Таким образом, в начале 2017 года пациенту выставлен диагноз: Семейная средиземноморская лихорадка, или ПБ, смешанная форма (код по МКБ-10 – E 85.0) Назначен колхицин в дозе 2 мг/сут, при обострениях по требованию нимесулид 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Пациенту проводилось исследование для исключения амилоидоза внутренних органов; амилоидоз

почек, сердца диагностирован не был. С июля 2017 года также отмечается возобновление приступов (повышение температуры, боли в животе, диарея) 2 раза в месяц. В динамике проводились исследования ОАК и СРБ, где отмечался лейкоцитоз до $12,3 \cdot 10^9$ /л, ускорение СОЭ до 35 мм/час, повышение СРБ до 108 мг/л, в межприступный период наблюдалось сохранение повышенных результатов СРБ (5-8 мг/л) на фоне отсутствия клинической симптоматики. В ОАМ не было выявлено патологических отклонений.

В феврале 2018 года отмечались жалобы на боли и припухание коленных суставов, боли в суставах стоп и кистей, тазобедренных суставах, боли в поясничной области, повышение АД до 160/100 мм рт.ст., сердцебиение, давящие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, периодическое повышение температуры до 39°C , жидкий стул до 10 раз в сутки, рвота, сыпь эритематозного характера на коже туловища, верхних и нижних конечностей, склонная к слиянию. Приступы повторялись 2 раза в месяц. Была увеличена доза колхицина до 3 мг/сут, однако из-за побочных эффектов (развитие диареи) уменьшена до 2 мг/сут. Пациент был повторно госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2019 года связи с обострением заболевания и неэффективностью проводимого лечения.

При общем осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Положение активно. Сознание ясное. Рост 170 см, вес 87,3 кг. ИМТ = 30,21 кг/м². Объем талии – 94 см. Объем бедер – 104 см. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышцы развиты нормально, силы и тонус не изменены. Тест Шобера 6 см, экскурсия грудной клетки 6 см, расстояние «козелок-стена» 14 см, наклон вправо 5 см, наклон влево 8 см. Положительный симптом сжатия кисти, болезненность при пальпации голеностопных, коленных суставов, ограничение отведения в тазобедренных суставах. Деформация периферических суставов не выявлена. Оценка боли по ВАШ 52 см. Область сердца не изменена, верхушечный толчок в 5 межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии слева. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. ЧСС = Ps=74 уд/мин. АД – 125/85 мм рт.ст. Грудная клетка развита правильно. ЧДД = 16/мин. Дыхание смешанное. Аускультативно везикулярное. Живот симметричный, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется, перкуторно нижний край печени по реберной дуге. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Результаты лабораторных исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Учитывая высокую активность ПБ, неэффективность противовоспалительной терапии, развития нежелательных реакций при повышении дозы кол-

ОАК и биохимический анализ от 28.03.2019 г. (на фоне обострения)

Эритроциты, 10^{12} /л	4,91
Hb, г/л	144
Лейкоциты, 10^9 /л	11,6
СОЭ, мм/ч	18
Э, %	-
П, %	4
С, %	59
Л, %	33
М, %	4
Тромбоциты, 10^9 /л	221
АЛТ, ммоль/л	37,1
АСТ, ммоль/л	20,3
Общий белок, г/л	76,4
Мочевина, ммоль/л	3,03
Глюкоза, ммоль/л	4,9
Холестерин, ммоль/л	3,44
ЩФ, Ед/л	59,4
ГГТ, Ед/л	24,1
СРБ, мг/л	46
Креатинин, ммоль/л	75,7
Билирубин общий, мкмоль/л	12,8

Табл. 2.

ОАК и биохимический анализ от 04.04.2019 г. (на фоне клинической ремиссии)

Эритроциты, 10^{12} /л	5,0
Hb, г/л	140
Лейкоциты, 10^9 /л	5,5
СОЭ, мм/ч	2
Э, %	1
П, %	2
С, %	52
Л, %	41
М, %	4
Тромбоциты, 10^9 /л	243
АЛТ, ммоль/л	35,1
АСТ, ммоль/л	25,5
Общий белок, г/л	76,4
Глюкоза, ммоль/л	5,48
СРБ, мг/л	13
Креатинин, ммоль/л	82,0



Рис. 1. Динамика уровня СРБ

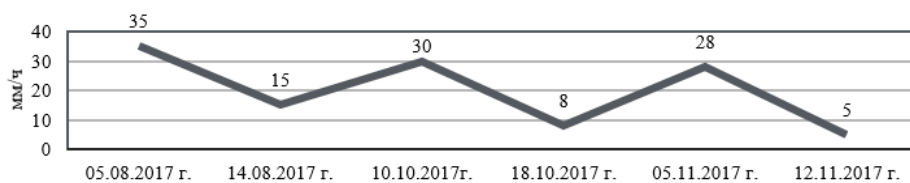


Рис. 2. Динамика уровня СОЭ

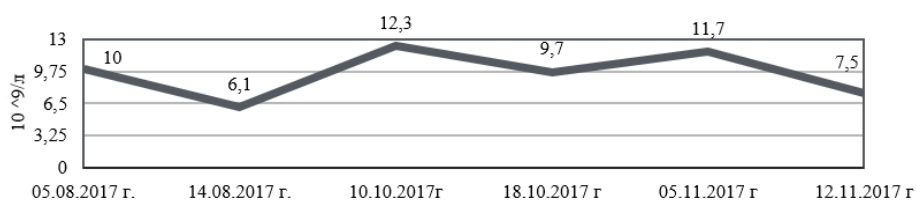


Рис. 3. Динамика уровня лейкоцитов

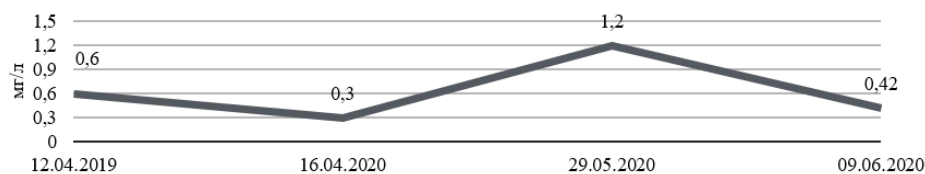


Рис. 4. Динамика уровня СРБ

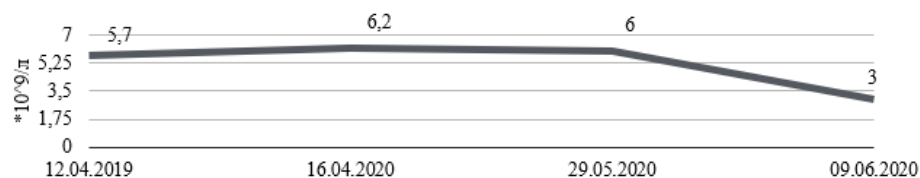


Рис. 5. Динамика уровня лейкоцитов

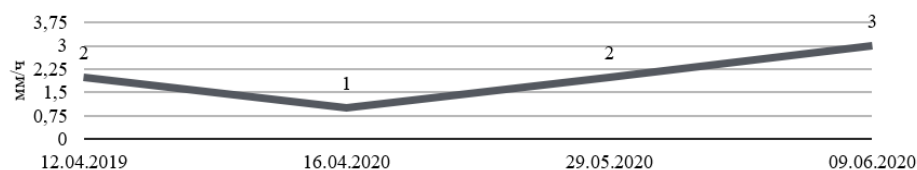


Рис. 6. Динамика уровня СОЭ

хицина, обсужден вопрос о назначении генно-инженерной терапии – ингибитора ИЛ-1 β – канакинумаба в дозе 150 мг п/к каждые 8 недель. В течение года была достигнута стойкая и полная клинико-лабораторная ремиссия, улучшилось самочувствие пациента. При повторном осмотре спустя год генно-инженерной терапии июнь 2020 г.: пациент получает канакинумаб 150 мг п/к каждые 8 недель, по требованию нимесулид 100 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Пациент периодически отмечает боли в поясничном отделе позвоночника, механического «нагрузочного» характера. За первые 6 месяцев терапии наблюдалось два лихорадочных приступа (сентябрь, декабрь 2019 г.) с подъёмом температуры до 37,8 С, диареей до 4 раз в сутки, болями в коленных суставах, однако их интенсивность и продолжительность значительно уменьшились. С января 2020 г. по июнь 2020 г. на фоне проводимой терапии обострений ПБ у пациента не отмечалось. На момент осмотра общее состояние удовлетворительное. Положение активно. Сознание ясное. Рост 170 см, вес 85,6 кг. ИМТ = 29,76 кг/м². Объем талии – 90 см. Объем бедер – 102 см. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы развиты нормально, силы и тонус не изменены. Симптом сжатия кисти отрицательный, болезненности, деформации при пальпации и деформации суставов верхних и нижних конечностей не выявлено, объем движений во всех суставах сохранен. Оценка боли по ВАШ 14 см. Область сердца не изменена, верхушечный толчок в 5 межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии слева. Перкуторно границы сердца в норме.

Тоны сердца ясные, патологических шумов нет. ЧСС = Ps=72 уд/мин. АД – 120/85 мм.рт.ст. Грудная клетка развита правильно. ЧДД = 18/мин. Дыхание смешанное, аускультативно – везикулярное. Живот симметричный, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень не пальпируется, перкуторно нижний край печени по реберной дуге. Селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В динамике проводится мониторинг основных острофазных показателей (СРБ, СОЭ, оценка уровня лейкоцитов (рис. 4-6)), ОАМ (без патологических изменений).

Таким образом, у данного пациента с детства отмечается симптоматика ПБ.

Точный диагноз (генетически подтвержденный) был выставлен в 2017 году. В связи с частыми обострениями и активным течением болезни в 2018 году был назначен Канакинумаб, который является единственным зарегистрированным препаратом в России для лечения заболеваний, протекающих с синдромом периодической лихорадки, а также профилактики развития амилоидоза. В течение года на фоне приема Канакинумаба в первые 6 месяцев отмечалось два приступа, уменьшение их интенсивности и продолжительности. На момент осмотра

(через год) была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия, отмечена хорошая переносимость препарата.

Заключение

Таким образом, пациент А. с раннего детства страдает тяжелым мультисистемным воспалительным орфанным (редким) заболеванием генетической природы. Длительное время пациенту были установлены различные диагнозы – вегетосудистая дистония, синдром раздраженного кишечника, хронический гастроэнтерит, полиартрит неуточненный, проводилось соответствующее лечение без значительного успеха. Правильный диагноз был поставлен лишь в 2017 году. Затруднение диагностики можно объяснить наличием у пациента смешанной формы ПБ, которая объединяет симптомы артралгической, абдоминальной, лихорадочной или псевдомаларийной форм. Кроме этого, диагноз должен подтверждаться нерутинным, дорогостоящим генетическим исследованием. Единственным методом лечения, способным купировать проявления заболевания и предотвратить жизнеугрожающее поражение почек (амилоидоз), является применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1 β . Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является канакинумаб (Иларис®) [8]. С момента постановки диагноза по настоящий день пациент находится на лечении генно-инженерным препаратом канакинумабом (Иларис®) в дозе 150 мг 1 раз в 8 недель. Спустя 6 месяцев после приема препарата у пациента наступила полная клинико-лабораторная ремиссия.

Литература

1. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология*. 2013;7(1):24-30.
2. Centola M., Aksentijevich I., Kastner D.L. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet*. 1998;7(10):1581-8.
3. Savic S., Dickie L.J., Battellino M., et al. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/ autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):103-12.
4. Амарян Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. *Медицинский Совет*. 2017;(19):222-228.
5. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Емельянова А.А., и др. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). *Медицинский алфавит*. 2020;(31):9-15.
6. Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):339-344.
7. Рамеев В.В., Козловская А.В., Чегаева Т.В. и др. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Клин. фармакология и терапия*. 2018;27(2):18-26.
8. Моисеев С.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. *Клин.*