

УДК 616.91/93-036.87-053.2

О.Р. Боярчук

Комплексний аналіз кореляції генотипу-фенотипу при діагностиці синдрому недиференційованої рецидивної гарячки в дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 6(142): 113-119. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).113119

For citation: Boyarchuk OR. (2024). Comprehensive analysis of genotype-phenotype correlation in the diagnosis of undifferentiated recurrent fever syndrome in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 113-119. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).113119.

Синдром недиференційованої рецидивної гарячки (syndrome of undifferentiated recurrent fever — SURF) — це гетерогенна група автозапальних захворювань, які характеризуються епізодами системного запалення, не мають підтвердженого молекулярного діагнозу та не відповідають критеріям синдрому періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту та аденопатії (PFAPA). Загалом генетичний діагноз не вдається встановити у 30–60% дітей із синдромом рецидивної гарячки.

Мета — навести клінічний випадок SURF у дитини, тригером якого був перенесений COVID-19; підвищити обізнаність медичної спільноти щодо цього синдрому.

Наведено клінічний випадок рецидивної гарячки в хлопчика віком 6 років, яка супроводжувалася артралгіями, втому, вираженими запальними змінами в крові. Першому епізоду гарячки передувала інфекція SARS-CoV-2 із пневмонією, наступні епізоди — за 2–3 тижні після респіраторних інфекцій. Генетичне дослідження виявило варіант невизначеного значення в гетерозиготному стані в гені, асоційованому з MEFV-подібними захворюваннями. Відсутність достатніх клінічних критеріїв заперечила діагноз сімейної середземноморської гарячки на цьому етапі і дала змогу встановити діагноз SURF.

Висновки. Причину рецидивної гарячки в дітей не завжди легко і можливо встановити. Зіставлення даних генетичного обстеження і фенотипічних ознак відіграє важливу роль у діагностуванні за варіантів невизначеного значення. Віруси, особливо SARS-CoV-2, можуть бути тригерами гіперзапалення. Підвищення обізнаності медичної спільноти щодо цього синдрому сприятиме вчасному призначенню лікування і попередженню розвитку ускладнень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром недиференційованої рецидивної гарячки, SURF, PFAPA, MEFV, сімейна середземноморська гарячка, автозапальні захворювання, варіант невизначеного значення.

Comprehensive analysis of genotype-phenotype correlation in the diagnosis of undifferentiated recurrent fever syndrome in children

O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF) is a heterogeneous group of autoinflammatory diseases characterized by episodes of systemic inflammation without a confirmed molecular diagnosis and not meeting the criteria for Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy (PFAPA) syndrome. Overall, a genetic diagnosis cannot be established in 30–60% of children with recurrent fever syndrome.

Aim — to present a clinical case of undifferentiated recurrent fever syndrome in a child triggered by COVID-19 and to raise awareness of this syndrome within the medical community.

The clinical case involves a 6-year-old boy experiencing recurrent fever accompanied by arthralgia, fatigue, and significant inflammatory changes in the blood. The first fever episode followed a SARS-CoV-2 infection with pneumonia, and subsequent episodes occurred 2–3 weeks after respiratory infections. Genetic testing revealed a variant of uncertain significance in a heterozygous state in a gene associated with MEFV-like diseases. The absence of sufficient clinical criteria ruled out the diagnosis of Familial Mediterranean fever at this stage, allowing for a diagnosis of undifferentiated recurrent fever syndrome (SURF).

Conclusions. Thus, identifying the cause of recurrent fever in children is not always easy or possible. The analysis of genotype-phenotype correlation has an important role in diagnosis in the case of variants of uncertain significance. Viruses, especially SARS-CoV-2, can triggered hyperinflammation. Raising awareness of this syndrome among the medical community will contribute to timely treatment and the prevention of complications.

The study was conducted according to the principles of the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from the patient for the study. The author declares no conflict of interest.

Keywords: syndrome of undifferentiated recurrent fever, SURF, PFAPA, MEFV, Familial Mediterranean fever, autoinflammatory diseases, variant of uncertain significance.

Вступ

Синдром недиференційованої рецидивної гарячки (SURF — syndrome of undifferentiated recurrent fever) — це гетерогенна група автозапальних захворювань, які характеризуються самообмежувальними епізодами системного запалення, без підтвердженого молекулярного діагнозу, та які не відповідають критеріям синдрому періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту та аденопатії (PFAPA) [22].

Уперше термін «синдром недиференційованої рецидивної гарячки» запропонований Broderick та співав. у 2020 р. [7], які спостерігали велику групу пацієнтів із рецидивною неінфекційною лихоманкою, що супроводжувала системне запалення та не відповідала критеріям PFAPA. Епізоди гарячки при SURF рецидивували рідше, не мали характерних симптомів. Проте в більшості з них в анамнезі була певна інфекція, зокрема, стрептококовий фарингіт, середній отит, синусит і/або пневмонія, яка здебільшого потребувала антибіотикотерапії. Антибіотики не виявилися ефективними при цих епізодах. Терапія нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) була ефективною в більшості пацієнтів, хоча колхіцин, монтелукаст і преднізолон також характеризувалися позитивною реакцією в багатьох пацієнтів [7]. У третини виявлені випадки рецидивної лихоманки в родині, які поліпшувалися з віком.

Цілком можливо, що в майбутньому буде знайдено причину рецидивів гарячок, які на сьогодні криються під парасолькою SURF. Розвиток генетики та епігенетики може призвести до відкриття нових генів або нових властивостей існуючих генів невизначеного значення і розроблення нових діагностичних тестів. З іншого боку, одна з гіпотез свідчить, що відповідь на колхіцин свідчить про можливу вирішальну роль цитоскелету та споріднених білків, як це спостерігається при сімейній середземноморській гарячці (FMF) [19].

В Україні SURF рідко діагностується педіатрами та лікарями-спеціалістами, що потребує підвищення обізнаності щодо нього.

Мета роботи — навести клінічний випадок SURF у дитини, тригером якого був перенесений COVID-19; підвищити обізнаність медичної спільноти щодо цього синдрому.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення

досліджень отримано інформовану згоду пацієнта.

Клінічний випадок

Хлопчик, віком 6 років, звернувся зі скаргами на рецидиви гарячки до 39–40°C протягом останніх 6 місяців, які супроводжувалися артралгіями, порушенням загального стану, вираженими запальними змінами лабораторних показників: С-реактивного протеїну (СРП) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Перший епізод гарячки спостерігався в грудні 2022 року. Передувала цьому епізоду пневмонія, яка перебігала з помірною гіпертермією і болем у животі. За 3 тижні після одужання в хлопчика підвищилася температура тіла до 39°C, з'явився біль у нижніх кінцівках. Катаральних проявів не було. У зв'язку зі стійкою гіпертермією, резистентною до НПЗЗ, хлопчика госпіталізували.

У загальному аналізі крові (ЗАК) на момент госпіталізації у зв'язку з першим епізодом гарячки виявили нейтрофіліоз (70%) із зсувом до паличкоядерних нейтрофілів (14%), лейкопенію ($1,06 \times 10^9/\text{л}$), співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів — 4,7. СРП становив 224,3 мг/л (норма — менше 5 мг/л), D-димер — 0,82 мкг/мл (норма — до 0,5 мкг/мл). Інших виражених змін у ЗАК, біохімічному аналізі крові, коагулограмі не спостерігали. Враховуючи перенесену пневмонію, визначили антитіла IgG та IgM до SARS-CoV-2, серед яких був підвищеним рівень IgG до 165,4 (норма — менше 50). Результати імунологічного обстеження наведено в таблиці 1.

Інструментальні дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, сонографія внутрішніх органів) не виявили суттєвих змін із боку внутрішніх органів.

В анамнезі у хлопчика були рецидивні бронхообструкції, спостерігався з приводу бронхіальної астми, отримує інгаляційні кортикостероїди в низьких дозах для контролю астми.

Анамнез життя не обтяжений. У родині не спостерігали подібних захворювань.

Враховуючи стійку гіпертермію, яка тяжко купувалася НПЗЗ, перенесений COVID-19, високі показники СРП, нейтрофіліоз, лейкопенію, підвищення рівня D-димеру, заперечили мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований із COVID-19. Проте клінічних проявів було недостатньо для встановлення діагнозу MIS-C. Спостерігали

Таблиця 1

Імунологічне обстеження дитини		
Показник	23.12.2022	Норма
Лімфоцити /мкл	1700	2200–4300
CD3, %	73,1	62–80
CD3/мкл	1243	1400–4000
CD4, %	38,7	33–47
CD4/мкл	658	700–2500
CD8, %	22,1	22–38
CD8 /мкл	375	600–1800
CD19, %	9,5	12–27
CD19 /мкл	161	300–500
Цитотоксичні клітини, %	2,9	3–8
Комплемент С3, г/л	1,6	0,9–1,8
Комплемент С4-2, г/л	0,25	0,1–0,4
IgA, g/l	1.15	0,34–1,95
IgM, g/l	0,84	0,35–2,39
IgG, g/l	9.47	5,04–14,64
IgE, IU/ml	589	<100

лише артралгії, міальгії, тоді як не було змін із боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, шкіри, слизових та інших органів. Негативні антинуклеарні антитіла (ANA) та ANA-профіль заперечили автоімунні захворювання. В імунограмі спостерігали помірне зниження абсолютних значень CD3, CD4, суттєвіше зниження CD8, CD19, нормальні показники імуноглобулінів А, М, G і підвищення рівня імуноглобуліну Е (табл. 1).

Враховуючи гіперзапальний синдром, якому передувала інфекція SARS-CoV-2, та слабку відповідь на НПЗЗ, до лікування додали глюкокортикоїди внутрішньовенно в дозі 2 мг/кг коротким курсом. Після приєднання глюкокортикоїдів стан хлопчика поліпшився, температура і лабораторні зміни нормалізувалися. У задовільному стані дитину виписали додому.

За 2 місяці в хлопчика знову з'явилася висока гіпертермія, якій також передувала за 2 тижні респіраторна інфекція з помірними проявами. Спостерігали виражені зміни в ЗАК: нейтрофіліоз (82%) зі зсувом лейкоцитарної формули вліво (22% паличкоядерних нейтрофілів), лімфопенія ($1,01 \times 10^9/\text{л}$), прискорення ШОЕ (23 мм/год). Рівень СРП становив 264, незначно підвищувався показник аспартатамінотрансферази (46,6 ммоль/л, при нормі — до 40 ммоль/л).

Ще за 2 місяці в хлопчика знову був епізод фебрильної гарячки протягом 2 тижнів після перенесеної вірусної інфекції, який супроводжувався артралгіями, вираженими змінами показників запалення. Інфекції були заперечені. Тривалість епізодів фебрильної гарячки

становила 3–6 діб. У періодах між епізодами гарячки та загостреннями бронхіальної астми самопочуття дитини було задовільним.

Враховуючи рецидиви гарячки (3 епізоди протягом 6 місяців) з ознаками гіперзапалення (нейтрофільний лейкоцитоз, високі показники СРП, прискорення ШОЕ), мізерні зміни з боку інших органів і систем (артралгії, помірне підвищення ферментів печінки), запідозрили автозапальне захворювання. Хлопчика скерували на генетичне обстеження панелі первинних імунодефіцитів, у т.ч. автозапальних захворювань. Проведене дослідження (Exome Panel Veritas) показало, що клінічно значущих варіантів не виявили. Знайшли релевантні додаткові знахідки, які можуть бути пов'язані з клінічним станом: міссенс-варіант у *MEFV* гені :c.2084A>G (p.Lys695Arg), у гетерозиготному стані, класифікований як варіант невизначеного значення, асоційований із *MEFV*-подібними захворюваннями. Рекомендували клінічне спостереження і сімейне генетичне консультування. Результати повинні бути проінтерпретовані в контексті історії пацієнта і сім'ї.

Обговорення

Клінічне значення *MEFV* (NM_000243) :c.2084A>G (p.Lys695Arg), також відомого в літературі як K695R, досі не визначене. Цей варіант виявили в гомозиготному або складному гетерозиготному стані принаймні в 34 осіб із FMF та іншими автозапальними захворюваннями [1,2,3,17], але також повідомили про складний гетерозиготний стан у безсимптомних осіб [3]. Різні дослідження засвідчили,

Таблиця 2

Eurofever/PRINTO класифікаційні критерії вроджених рецидивних гарячок [11]

CAPS	FMF	TRAPS	MKD
Наявність підтверджуючого <i>NLRP3</i> генотипу і хоча б 1 з ознак:	Наявність підтверджуючого <i>MEFV</i> генотипу і хоча б 1 з ознак:	Наявність підтверджуючого <i>TNFRSF1A</i> генотипу і хоча б 1 з ознак:	Наявність підтверджуючого <i>MVK</i> генотипу і хоча б 1 з ознак:
– Уртикарний висип – Червоні очі (кон'юнктивіт, епісклерит, увеїт) – Сенсоневральна глухота	– Тривалість епізоду протягом 1-3 діб – Біль у грудях – Біль у животі – Артрити	– Гарячка протягом ≥ 7 діб – Мігруючий висип – Періорбітальний набряк – Міалгія – Сімейний випадок	– Гастроінтестинальні розлади – Шийна лімфоаденопатія – Афтозний стоматит
Або	Або	Або	
Наявність або відсутність підтверджуючого <i>NLRP3</i> генотипу і хоча б 2 з ознак:	Наявність або відсутність підтверджуючого <i>MEFV</i> генотипу і хоча б 2 з ознак:	Наявність або відсутність підтверджуючого <i>TNFRSF1A</i> генотипу і хоча б 2 з ознак:	
– Уртикарний висип – Червоні очі (кон'юнктивіт, епісклерит, увеїт) – Сенсоневральна глухота	– Тривалість епізоду 1-3 доби – Біль у грудях – Біль у животі – Артрити	– Гарячка ≥ 7 діб – Мігруючий висип – Періорбітальний набряк – Міалгія – Сімейний випадок	
Чутливість: 1	Чутливість: 0,94	Чутливість: 0,95	Чутливість: 0,96
Специфічність: 1	Специфічність: 0,95	Специфічність: 0,99	Специфічність: 1
Точність: 1	Точність: 0,98	Точність: 0,98	Точність: 1

Примітки: CAPS — криопірин-асоційовані періодичні синдроми; FMF — сімейна середземноморська гарячка; TRAPS — періодичний синдром, пов'язаний із рецептором фактора некрозу пухлин альфа; MKD — дефіцит мевалонат кінази.

що варіант може мати м'який ефект або знижену пенетрантність [1,3,10]. Принаймні одне з цих досліджень повідомило про відсутність спільної сегрегації із захворюванням у сім'ї з FMF, що містить два різні варіанти *MEFV* у складному гетерозиготному стані [12]. Крім того, повідомляли про варіант p.Lys695Arg у гетерозиготному стані без другого патогенного варіанта в кількох осіб із клінічними симптомами FMF [1,13,24]. Функціональне дослідження *ex vivo* з використанням клітин, отриманих від пацієнтів, показало, що цей варіант призводить до вивільнення цитокинів у відповідь на токсин *A Clostridium difficile* за наявності або відсутності колхіцину, повністю подібно до контролю [26]. Крім того, подальші експериментальні дані, що оцінюють вплив на функцію білка за допомогою аналізів на основі клітин, не виявили суттєвого збільшення спонтанної загибелі клітин і загибелі клітин, спричиненої TcdA/UCN-01, для варіанта порівняно з диким типом [21]. Цей варіант ідентифікований в 1648/282878 алелях, у т.ч. 11 гомозигот, із великих баз даних контрольної популяції (gnomAD, <http://gnomad.broadinstitute.org>; dbSNP rs104895094), і у ClinVar, класифікований як патогенний/імовірно патогенний варіант згідно з 13 заявниками, як варіант невизначеного значення згідно з 9 заявниками та як імовірний доброякісний варіант згідно з 1 заявником (ID: 2547, доступ 20/07/2023). Таким чином, варіант p.Lys695Arg відповідає критеріям [23], щоб бути класифіко-

ваним як варіант невизначеного значення для розладів, пов'язаних із *MEFV*.

Відповідно до Eurofever/PRINTO класифікаційних критеріїв вроджених рецидивних гарячок (табл. 2), зокрема, щодо FMF, у зв'язку з відсутністю підтверджуючого *MEFV* генотипу в наведеного пацієнта, необхідні дві з чотирьох ознак: тривалість епізоду гарячки протягом 1–3 діб, біль у грудях, біль у животі, артрити [11]. У пацієнта були лише артралгії, що не дало змоги встановити діагноз FMF на цьому етапі.

Під підтверджуючим генотипом розуміють патогенний або ймовірно патогенний варіанти: гетерозиготний при автосомно-домінантних захворюваннях, гомозиготний або компауд гетерозиготний при автосомно-рецесивних захворюваннях.

Непідтверджуючий генотип — варіант невизначеного значення (VUS). Для FMF — транс-сплука гетерозиготи для одного патогенного варіанта *MEFV* і одного VUS, або двоалельний VUS, або гетерозиготний для одного патогенного варіанта *MEFV*. При цьому доброякісні або ймовірно доброякісні варіанти слід заперечити.

За відсутності можливості провести генетичне обстеження експерти Eurofever/PRINTO розробили клінічні класифікаційні критерії для найпоширеніших вроджених рецидивних гарячок (табл. 3) [11].

Загалом генетичний діагноз не вдається встановити в 30–60% дітей із синдромом рецидив-

Таблиця 3

Eurofever/PRINTO клінічні класифікаційні критерії для найпоширеніших вроджених рецидивних гарячок

PFAPA щонайменше 7 із 8	CAPS щонайменше 2 з 5	FMF щонайменше 6 із 9	TRAPS понад 5 балів	MKD щонайменше 3 з 6
Наявні: – Фаринготонзиліт – Тривалість епізоду 3–6 діб – Шийна лімфоаденопатія – Періодичність	– Уртикарний висип – Епізоди, спровоковані холодом або стресом – Сенсоневральна глухота – Хронічний асептичний менінгіт – Аномалії скелету	Наявні: – Східносередземноморське походження – Тривалість епізоду 1-3 доби – Біль у грудях – Біль у животі – Артрити	Наявні: – Гарячка ≥ 7 діб (2 бали) – Гарячка 5–6 діб (1 бал) – Мігруючий висип (1 бал) – Періорбітальний набряк (1 бал) – Міалгія (1 бал) – Сімейний випадок (1 бал)	– Вік дебюту менше 1 року – Гастроінтестинальні синдроми – Болючі лімфатичні вузли – Афтозний стоматит – Тригери – Плямисто-папульозний висип
Відсутні: – Діарея – Біль у грудях – Шкірний висип – Артрит		Відсутні: – Афтозний стоматит – Уртикарний висип – Плямисто-папульозний висип – Болючі лімфовузли	Відсутні: – Афтозний стоматит – Фаринготонзиліт	
Чутливість: 0,97	Чутливість: 0,80	Чутливість: 0,91	Чутливість: 0,87	Чутливість: 0,91
Специфічність: 0,93	Специфічність: 0,91	Специфічність: 0,92	Специфічність: 0,92	Специфічність: 0,82
Точність: 0,99	Точність: 0,85	Точність: 0,97	Точність: 0,96	Точність: 0,92

Примітки: PFAPA — синдром періодичної гарячки, афтозного стоматиту, фарингіту, аденіту; CAPS — кріопірин-асоційовані періодичні синдроми; FMF — сімейна середземноморська гарячка; TRAPS — періодичний синдром, пов'язаний із рецептором фактора некрозу пухлин альфа; MKD — дефіцит мевалонаткінази.

Таблиця 4

Запропоновані емпіричні індикатори для клінічної підозри на SURF [22]

Обов'язкові ознаки
Рецидивна гарячка з підвищеними маркерами запалення ¹
Відсутні критерії PFAPA ²
Відсутній генотип вроджених рецидивних гарячок ³
Додаткові підтримувальні ознаки
Щомісячні епізоди гарячки
Тривалість епізодів протягом 3–5 діб
Втома/слабкість
Артралгія/міалгія
Біль у животі
Очні симптоми ⁴
Відповідь на лікування колхіцином/антиінтерлейкіном-1 ⁵

Примітки: ¹ — принаймні 3 подібні епізоди гарячки невідомого походження протягом 6 місяців; ² — відповідно до модифікованих критеріїв Маршала і/або Eurofever; ³ — непереконливе секвенування NGS і/або Сенгера принаймні найчастіше асоційованих генів (MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3); ⁴ — періорбітальний набряк і/або еритема рогівки; ⁵ — полегшення симптомів і/або реактантів гострої фази. PFAPA — періодична гарячка, афтозний стоматит, фарингіт і аденопатія; ІЛ — інтерлейкін.

ної гарячки [18,20]. Саме тому запропоновано використовувати термін «SURF» — «синдром недиференційованої рецидивної гарячки».

Основними його клінічними проявами, окрім періодичної гарячки, є втома, загальна слабкість (у близько 80% дітей), артралгії, абдомінальний біль, міалгії, очні симптоми (у близько 50% дітей), лімфаденопатія, висип, стоматит (у близько 40% дітей). Інші симптоми (біль голови, артрит, нудота, блювання, діарея, гепатомегалія, спленомегалія, біль у грудях, перикардит) трапляються рідше [22].

Найчастішими методами лікування були стероїди за потребою із принаймні частковою ефективністю, описаною у >50% пацієнтів. Дещо рідше призначали безперервне лікування колхіцином і НПЗЗ за потребою з подібним рів-

нем ефективності (56% і 65%, відповідно) [22]. Лікування антиінтерлейкіном-1, переважно анакінрою, було найефективнішим (74% показник ефективності), хоча його використовували нечасто. Інші хворобомодифікуючі препарати, такі як метотрексат, циклоспорин, азатіоприн, мофетил мікофенолату, застосовували рідко з ефективністю 48%. Аденоїдектомія та тонзилектомія показали дуже низьку ефективність (9%) [22].

На основі проведеного дослідження автори рекомендують емпіричні індикатори для клінічної підозри на SURF (табл. 4).

Отже, відсутність критеріїв PFAPA [8], підтверджуючого генотипу вроджених рецидивних гарячок і наявність 3 епізодів гарячки протягом 6 місяців, тривалість епізодів, наявність слаб-

кості при епізодах гарячки та артралгій дали змогу встановити пацієнтові SURF. Відкритим залишається питання можливої зміни діагнозу в разі подальшої появи нових симптомів, таких як біль у животі або в грудях.

Загалом діагностика вроджених синдромів рецидивної гарячки може бути ускладненою, особливо при перших епізодах, коли ще немає певної періодичності ознак або якщо немає їхньої регулярності. Синдром гіперзапалення може спостерігатися при бактерійних і вірусних інфекціях, особливо при COVID-19, MIS-C, Ебштейн–Барр-вірусній інфекції, автоімунних і автозапальних захворюваннях, первинних імунodefіцитах, синдромі активації макрофагів, онкогематологічних станах, які можуть маскувати один одного [4,5,9]. Підвищення настороженості щодо вроджених автозапальних захворювань із синдромом рецидивної гарячки дасть змогу поліпшити його діагностику і призначити відповідне лікування [14].

Роль інфекцій як тригерів епізодів гарячки також на сьогодні дискутується [25]. Є повідомлення про подібні епізоди рецидивної гарячки в пацієнтів із поліморфізмом *MEFV* гена [16] після перенесеного COVID-19. Інфламасоми, що активуються у відповідь на інфекцію SARS-CoV-2, також пов'язані з тяжкістю COVID-19. Показано чіткий механізм, за допо-

могою якого білок SARS-CoV-2 N призводить до активації запалення *NLRP3* та індукує надмірні запальні реакції [21]. Попереднє проведене нами дослідження свідчить, що пацієнти із системним артритом частіше мають прояви SARS-CoV-2, можливо, через особливості імунної відповіді на вірус у цієї категорії пацієнтів [6]. Гіпертермічний синдром, втома, слабкість, артралгії, міальгії є частими симптомами постковідних станів [27].

Висновки

Причину рецидивної гарячки в дітей не завжди легко і можливо встановити. Зіставлення даних генетичного обстеження і фенотипічних ознак відіграє важливу роль у діагностуванні за варіантів невизначеного значення. Віруси, особливо SARS-CoV-2, можуть бути тригерами гіперзапалення та утруднювати діагностику. Діагноз SURF правомірний за наявності принаймні 3 подібних епізодів гарячки невідомого походження протягом 6 місяців за відсутності підтверджуючого молекулярного діагнозу та ознак PFAPA. Підвищення обізнаності медичної спільноти щодо цього синдрому сприятиме вчасному призначенню лікування та попередженню розвитку ускладнень.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aksentijevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ et al. (1999). Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 64(4): 949–962. doi: 10.1086/302327.
2. Balta B, Erdogan M, Kiraz A, Akalin T, Baştug F, Bayram A. (2020). A comprehensive molecular analysis and genotype-phenotype correlation in patients with familial mediterranean fever. *Mol Biol Rep.* 47(3): 1835–1843. Epub 2020 Jan 27. doi: 10.1007/s11033-020-05277-x.
3. Bernot A, da Silva C, Petit JL, Cruaud C, Caloustian C, Castet V et al. (1998). Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 7(8): 1317–1325. doi: 10.1093/hmg/7.8.1317.
4. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 11(11): 83–90. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29059.
5. Boyarchuk O, Kovalchuk T. (2023). Overlapping clinical features of systemic juvenile idiopathic arthritis and SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Reumatologia.* 61(1): 63–70. doi: 10.5114/reum/161185.
6. Boyarchuk O, Predyk L, Yuryk I. (2021). COVID-19 in patients with juvenile idiopathic arthritis: frequency and severity. *Reumatologia.* 59(3): 197–199. doi: 10.5114/reum.2021.107590.
7. Broderick L, Hoffman HM. (2020). Pediatric recurrent fever and autoinflammation from the perspective of an allergist/immunologist. *J Allergy Clin Immunol.* 146(5): 960–966.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.019.
8. Burbela E, Volianska L, Boyarchuk O. (2021). Clinical features and diagnosis of PFAPA syndrome: approach of the primary care physician. *Pediatrics Polska – Polish Journal of Paediatrics.* 96(3): 168–172. <https://doi.org/10.5114/polp.2021.109301>.
9. Channon–Wells S, Vito O, McArdle AJ, Seaby EG, Patel H, Shah Petal. (2023). Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *Lancet Rheumatol.* 5(4): e184–e199. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00029-2.
10. Dunder M, Fahrioglu U, Yildiz SH, Bakir–Gungor B, Temel SG, Akin H et al. (2022). Clinical and molecular evaluation of MEFV gene variants in the Turkish population: a study by the National Genetics Consortium. *Funct Integr Genomics.* 22(3): 291–315. Epub 2022 Jan 31. doi: 10.1007/s10142-021-00819-3.
11. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I et al. (2019). Classification criteria for

- autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 78(8): 1025–1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
12. Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Shamaly H, Katsinets L, Brik R. (2002). Familial Mediterranean fever: the segregation of four different mutations in 13 individuals from one inbred family: genotype-phenotype correlation and intrafamilial variability. *Am J Med Genet.* 109(3): 198–201. doi: 10.1002/ajmg.10352.
 13. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doumas M, Tsironidou V, Rafail S et al. (2007). MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clin Genet.* 71(5): 458–467. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00789.x.
 14. Hariyan T, Kinash M, Kovalenko R, Boyarchuk O. (2020). Evaluation of awareness about primary immunodeficiencies among physicians before and after implementation of the educational program: A longitudinal study. *PLoS One.* 15(5): e0233342. doi: 10.1371/journal.pone.0233342.
 15. Honda Y, Maeda Y, Izawa K, Shiba T, Tanaka T, Nakaseko H et al. (2021). Rapid Flow Cytometry–Based Assay for the Functional Classification of MEFV Variants. *J Clin Immunol.* 41(6): 1187–1197. doi: 10.1007/s10875-021-01021-7.
 16. Keller L, Rabinovitch N. (2023). Post COVID recurrent fever in children with polymorphisms in the innate immunity regulator, pyrin; MEFV gene. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 11(6): 1943–1944. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.036.
 17. Kriegshäuser G, Enko D, Hayrapetyan H, Atoyan S, Oberkanins C, Sarkisian T. (2018). Clinical and genetic heterogeneity in a large cohort of Armenian patients with late-onset familial Mediterranean fever. *Genet Med.* 20(12): 1583–1588. doi: 10.1038/gim.2018.46.
 18. Omoyinmi E, Standing A, Keylock A, Price–Kuehne F, Melo Gomes S, Rowczenio D et al. (2017). Clinical Impact of a Targeted Next-Generation Sequencing Gene Panel for Autoinflammation and Vasculitis. *PLoS ONE.* 12: e0181874. doi: 10.1371/journal.pone.0181874.
 19. Orange DE, Yao V, Sawicka K, Fak J, Frank MO, Parveen S et al. (2020). RNA Identification of PRIME Cells Predicting Rheumatoid Arthritis Flares. *N Engl J Med.* 383(3): 218–228. doi: 10.1056/NEJMoa2004114.
 20. Ozyilmaz B, Kirbiyik O, Koc A, Ozdemir TR, Kaya Ozer O, Kutbay YB et al. (2019). Molecular Genetic Evaluation of NLRP3, MVK and TNFRSF1A Associated Periodic Fever Syndromes. *Int J Immunogenet.* 46: 232–240. doi: 10.1111/iji.12431.
 21. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M et al. (2021). SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun.* 12(1): 4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6.
 22. Papa R, Penco F, Volpi S, Suter D, Caorsi R, Gattorno M. (2021). Syndrome of Undifferentiated Recurrent Fever (SURF): An Emerging Group of Autoinflammatory Recurrent Fevers. *J Clin Med.* 10(9): 1963. doi: 10.3390/jcm10091963.
 23. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier–Foster J et al. (2015). ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 17(5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
 24. Sedivá A, Horváth R, Maňásek V, Gregorová A, Plevová P, Horáčková M et al. (2014). Cluster of patients with Familial Mediterranean fever and heterozygous carriers of mutations in MEFV gene in the Czech Republic. *Clin Genet.* 86(6): 564–569. doi: 10.1111/cge.12323.
 25. Stella A, Lamkanfi M, Portincasa P. (2020). Familial Mediterranean Fever and COVID-19: Friends or Foes? *Front Immunol.* 11: 574593. doi: 10.3389/fimmu.2020.574593.
 26. Van Gorp H, Huang L, Saavedra P, Vuylsteke M, Asaoka T, Prencipe G et al. (2020). Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 79(7): 960–968. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216701.
 27. Volianska LA, Burbela EI, Kosovska TM, Perestiuk VO, Boyarchuk OR. (2023). Long COVID in children: frequency and diagnostic challenges. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 3(95): 101–106. doi: 10.15574/PP.2023.95.101.

Відомості про авторів:

Боярчук Оксана Романівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, Майдан Волі 1. <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2024 р., прийнята до друку 15.10.2024 р.