

*На правах рукописи*



ЖОГОВА ОЛЬГА ВАЛЕРИЕВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ В КРЫМУ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:** Лагунова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:** Костик Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Жолобова Елена Спартаковна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра детских болезней, профессор.

**Малиевский Виктор Артурович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий.

**Ведущая организация**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения России.

Защита состоится «16» мая 2022 г. в 12.00 час. на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 194100, г. Санкт – Петербург, ул. Литовская, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 39, к.2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>  
Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02  
доктор медицинских наук, доцент Тыртова Людмила Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание с четко выраженной этнической предрасположенностью, встречаемое среди турок, евреев, армян, арабов и народностей, связанных с бассейном Средиземного моря - испанцы, итальянцы, французы, португальцы, жители Северной Африки (Vandecasteele SJ, et al., 2011). Это приводит к тому, что семейная средиземноморская лихорадка часто не принимается во внимание у пациентов, не относящихся к таргетным национальностям, может быть причиной гиподиагностики семейной средиземноморской лихорадки. Важным фактором высокой распространенности мутаций являются мононациональные и близкородственные браки, что приводит к накоплению большего числа носителей гомозиготных вариантов (Yazici A et al., 2013). Учитывая распространность семейной средиземноморской лихорадки в других странах (в Турции проживает около 5 млн крымских татар) – распространенность носителей мутаций среди турецкого населения составляет 10% (Ozen S, et al., 2013). В Крыму проживает среди 2,5 млн человек – 12,5% крымских татар. В нашем исследовании проводилось изучение эпидемиологических особенностей семейной средиземноморской лихорадки среди крымско-татарского населения, а также клинических особенностей данного заболевания у детей крымско-татарской национальности. Популяция Крымских татар, в которой в 2016 г, был диагностирован первый случай семейной средиземноморской лихорадки, не рассматривалась, как таргетная, для поиска мутаций в гене MEFV. До 2016 года не было данных о распространенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оптимизировать диагностику и лечение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму, основываясь на изучении распространенности, генетических вариантов, а также клинических особенностей заболевания в популяции крымских татар.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить особенности клинической картины семейной средиземноморской лихорадки у детей крымско-татарской национальности.
2. Осуществить сравнительный анализ динамики течения семейной средиземноморской лихорадки, а также особенности генетических вариантов у детей крымско-татарского и турецкого происхождения.
3. Исследовать спектр вариантов гена MEFV у детей крымско-татарской национальности с семейной средиземноморской лихорадкой.
4. Оценить эффективность терапии у пациентов крымско-татарской национальности с семейной средиземноморской лихорадкой.
5. Провести дифференциальную диагностику между детьми с редкими аутовоспалительными заболеваниями и семейной средиземноморской лихорадкой.

6. Определить распространенность вариантов гена MEFV среди взрослых здоровых людей крымско-татарской национальности в Республике Крым и на основании данных о мутации, провести расчет примерного числа возможных пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой среди лиц крымско-татарской национальности.
7. Разработать алгоритм диагностики аутовоспалительных заболеваний в Крыму на основании данных об эпидемиологии семейной средиземноморской лихорадки и других аутовоспалительных заболеваний.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Впервые изучена распространенность семейной средиземноморской лихорадки среди детей крымско-татарской национальности в Республике Крым, ее историко-этнографическое формирование, как новой этнической группы, являющейся носителем мутаций в гене MEFV.

Впервые описаны особенности клинического течения семейной средиземноморской лихорадки среди пациентов детского возраста крымско-татарской национальности, распространенность вариантов гена MEFV и особенности терапии в данной этнической группе.

Впервые проведена сравнительная характеристика клинических проявлений и генетических вариантов гена MEFV между детьми крымско-татарского и турецкого происхождения с семейной средиземноморской лихорадкой, с учетом клинических и генетических особенностей течения семейной средиземноморской лихорадки в данной этнической группе, обоснована необходимость своевременного назначения базисной терапии до назначения терапии ГИБП.

Впервые представлены данные о распространенности вариантов гена MEFV среди здоровых лиц крымско-татарской национальности, и на основании этих данных произведен предварительный расчет числа возможных случаев семейной средиземноморской лихорадки среди лиц крымско-татарской национальности, проживающих на Крымском полуострове.

Впервые разработан алгоритм по диагностике и дифференциальной диагностике периодических лихорадок в Республике Крым, региональные особенности распространенности аутовоспалительных заболеваний в Крыму.

## **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Показана высокая частота встречаемости семейной средиземноморской лихорадки среди пациентов крымско-татарского происхождения.

Установлено, что в группе исследуемых 10,2% здоровых лиц крымско-татарской национальности являются носителями высокопатогенных вариантов гена MEFV.

Выявлено, что ключевыми особенностями течения семейной средиземноморской лихорадки у лиц крымско-татарской национальности являются: лихорадка, артрит, артралгии, более высокий уровень резистентности к колхицину и более высокая потребность в генно-инженерной биологической терапии.

Показано, что у большинства пациентов семейная средиземноморская лихорадка диагностировалась с задержкой более пяти лет, что объясняется низкой

информированностью врачей разных специальностей о симптомах данного заболевания и распространенности семейной средиземноморской лихорадки среди лиц крымско-татарской национальности. Необходимо включать семейную средиземноморскую лихорадку в круг дифференциальной диагностики у всех пациентов крымско-татарской национальности, имеющих жалобы на периодическую лихорадку.

Для оптимизации молекулярно-генетической диагностики у пациентов с периодическими лихорадками необходим дифференцированный скрининг, основанный на знании о распространенности патогенных вариантов генов, ответственных за аутовоспалительные заболевания в конкретных этнических группах.

Установлено, что все пациенты с периодическими лихорадками нуждаются в ревматологическом обследовании.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Крымские татары являются отдельной этнической группой, для которой характерно наличие семейной средиземноморской лихорадки, не описанной ранее в литературе. Носительство патогенных вариантов гена MEFV выявлено у 10,2% здоровых взрослых крымских татар.
2. У крымско-татарской этнической группы имеются клинические особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, не описанные ранее в литературе среди других этнических групп.
3. Распределение вариантов гена MEFV среди пациентов крымско-татарского происхождения отличается от других этнических групп, ранее описанных в литературе.

### **АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Результаты диссертационной работы доложены на II Межрегиональной мультидисциплинарной научно-практической конференции: «Медицина XXI века», г. Ростов-на-Дону, 2019 г.; Научно-практической ревматологии г. Москва, 2019 г.; III рабочем совещании аллергологов-иммунологов с международным участием «Первичные иммунодефициты и аутовоспалительные заболевания», г. Москва, 2020 г.; Конгрессе: «Мультидисциплинарные проблемы детской ревматологии: клуб единомышленников». ФГБУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва, 2019; Междисциплинарной школе ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, г. Москва, 2019 г; FMF-клубе 2020 «Болезнь Стилла у взрослых и семейная средиземноморская лихорадка: яркие примеры полигенных и моногенных аутовоспалительных синдромов», г. Симферополь, 2020 г., Всероссийском онлайн-конгрессе: «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге», г. Санкт-Петербург, 2019 г.; Конгрессе: «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге», г. Санкт-Петербург, 2020 г.; V Научно-практической конференции: «Дни науки КФУ», г. Симферополь, 2020 г.; III Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием, г. Москва, 2021 г.; "Первичные иммунодефициты у детей и взрослых - в фокусе инфекции", г. Москва, 2021 г., ежегодном европейском конгрессе ревматологов в (European league against rheumatism (EULAR) e-Congress, 03.06.2020, Франкфурт, Германия),

педиатрическом европейском ревматологическом конгрессе (Pediatric Rheumatology European Society (PRES) e-Congress, 24-25.09.2020, Прага, Чехия), на ежегодном европейском конгрессе ревматологов в (European league against rheumatism (EULAR) e-Congress, 03.06.2020 .

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Автором выполнено обследование детей на базе ГБУЗ РК «РДКБ» г. Симферополя, изучены материалы из историй болезни, предоставленные турецкими коллегами, а также проведен сбор материалов для молекулярно-генетического исследования здоровых взрослых добровольцев крымско-татарской национальности. Автором проведен информационно-патентный поиск и анализ литературы, результаты которого представлены в разделе «Обзор литературы» и свидетельствуют об отсутствии аналогичных научных работ, обоснованы тема и актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, определен его дизайн. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, их теоретический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации. Подготовлены к печати статьи, написана и оформлена диссертационная работа.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК, из них – 5 в Scopus и 7 работ в сборниках материалов научно-практических конференций, 3 из которых в международных журналах.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Основной текст диссертации изложен на 147 страницах компьютерного набора и состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав результатов собственных исследований, заключения, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 52 рисунками. Список литературы включает 176 источников, из них 36 отечественных и 140 иностранных публикаций.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА**

Этическая экспертиза была проведена комитетом по этике КФУ им. В.И. Вернадского (протокол №7 от 06.05.2020 г) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента. Исследование заключалось в работе с историями болезни и результатами лучевых методов исследования. Все данные были представлены в анонимизированном виде. В каждой истории болезни имелось подписанное законными представителями информированное согласие, позволяющее использовать данные истории болезни в научных исследованиях при условии сохранении анонимности.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2018 по 2021 гг. было обследовано 25 детей с ССЛ и 6 детей с редкими аутовоспалительными заболеваниями на базе Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя, 40 детей с ССЛ Госпиталя университета Насетере (Анкара, Турция), 128 здоровых взрослых добровольцев крымско-татарской национальности.

**Дизайн исследования:** 31 ребенок с периодическими лихорадками в Крыму (из них: 21 пациент с ССЛ крымско-татарской национальности, 4 пациента других этнических групп, 6 детей с редкими аутовоспалительными заболеваниями), 40 детей турецкой национальности с ССЛ, 128 взрослых здоровых добровольцев крымско-татарской национальности.

Всем пациентам на момент госпитализации были исключены генерализованные инфекции (бактериальные, вирусные, глистные инвазии, туберкулез), гемобластозы, системные заболевания соединительной ткани.

У всех пациентов оценивались:

- характеристики дебюта (на момент установления диагноза), а также аналогичные характеристики в момент последнего визита в клинику (окончание исследования): клинические - лихорадка, артрит, артралгии, боли в животе, боли в грудной клетке, рожеподобные высыпания; продолжительность приступа лихорадки и болей в животе; лабораторные признаки - количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, серологическая активность: СОЭ, СРБ.
- терапия: колхицин - доза, переносимость, наличие побочных эффектов и терапия генно-инженерными биологическими препаратами.
- молекулярно-генетическое обследование «горячих точек» 10-го экзона гена MEFV (при необходимости 2-го экзона) проводилось всем пациентам.

При формировании групп исследований, в группу с периодическими лихорадками были включены дети с редкими аутовоспалительными заболеваниями и дети с ССЛ других этнических групп. В дальнейшем, согласно критериям исключения дети с редкими аутовоспалительными заболеваниями (6 человек) были включены в круг дифференциальной диагностики, им было проведено молекулярно-генетическое исследование NGS-панель и проведена дифференциальная диагностика периодических лихорадок с редкими аутовоспалительными заболеваниями.

### МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

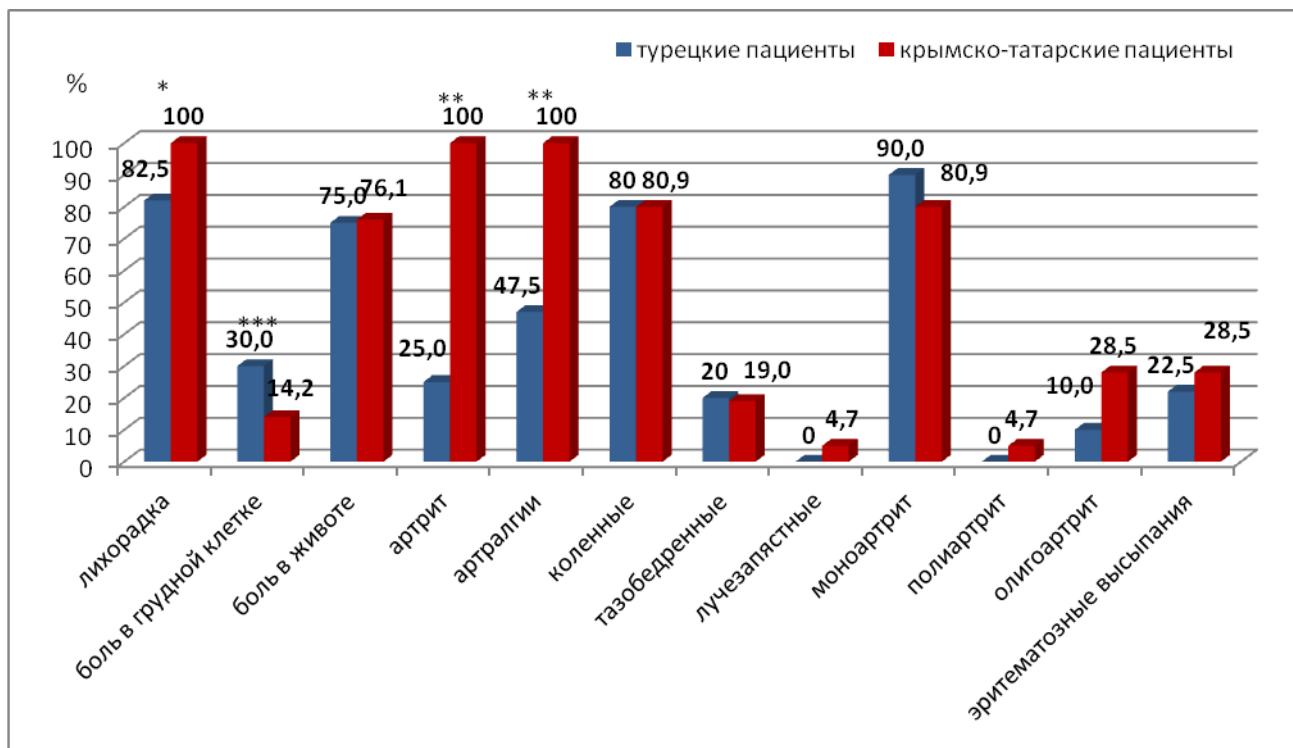
Анализ полученных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентили). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была <5. Для сравнения количественных переменных двух зависимых (до-после) групп использовали тест Вилкоксона, для категориальных переменных — тест

Мак-Немара. Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ . Учитывая малое количество пациентов с другими аутовоспалительными заболеваниями, статистический анализ с участием данных групп не проводился.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При динамическом наблюдении у пациентов с ССЛ на фоне проводимой монотерапии колхицином ( $n=14$ ), комбинированной терапии колхицином с генно-инженерной терапией (ГИБП) ( $n=7$ ) получена отчетливая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения частоты, продолжительности и выраженности приступов, уменьшения параметров лабораторной активности.

**Клинические характеристики.** У всех пациентов были: лихорадка – 21-го (100,0%) пациента, артрит и/или артралгии – 21-го (100,0%) пациента с преобладаниемmono- или олигоартрита. Абдоминальный синдром выявлен у 16-ти (76,2%) пациентов, боли в грудной клетке у 3-х (14,3%) пациентов, рожеподобные высыпания у 6-ти (28,6%) пациентов (рис. 1).



Примечания – достоверность различий между клиническими проявлениями у крымско-татарских и турецких пациентов с ССЛ: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Рисунок 1 - Клинические характеристики крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

Отмечено снижение длительности и интенсивности приступа лихорадки у 6-ти (28,6%) пациентов, а у 6-ти (28,6%) пациентов имело место полное купирование приступа. Также у 6-ти (28,6%) пациентов отмечалось уменьшение длительности и интенсивности, а также количества пораженных суставов (моноартрит), а у 15-ти (71,4%) пациентов полное купирование суставного синдрома. Отмечено купирование абдоминального синдрома у 14-ти пациентов (66,7%), полное купирование болей в грудной клетке и рожеподобных высыпаний у всех пациентов (14,3% и 28,6% соответственно) пациентов при последнем визите. В

клинике заболевания у крымско-татарских, в сравнении с турецкими пациентами с ССЛ, более часто доминирует лихорадка и артрит, артралгии у 100,0% пациентов.

Продолжительность приступа лихорадки у турецких пациентов в дебюте заболевания составляла в среднем 48 часов (максимально – 144 часа, минимально 36 часов), болей в животе в дебюте заболевания в среднем – 48 часов. В динамике при последнем визите отмечалось уменьшение интенсивности приступа, однако сохранялась длительность приступа лихорадки без изменений, снижение длительности приступа болей в животе до 24 часов (рис. 2).

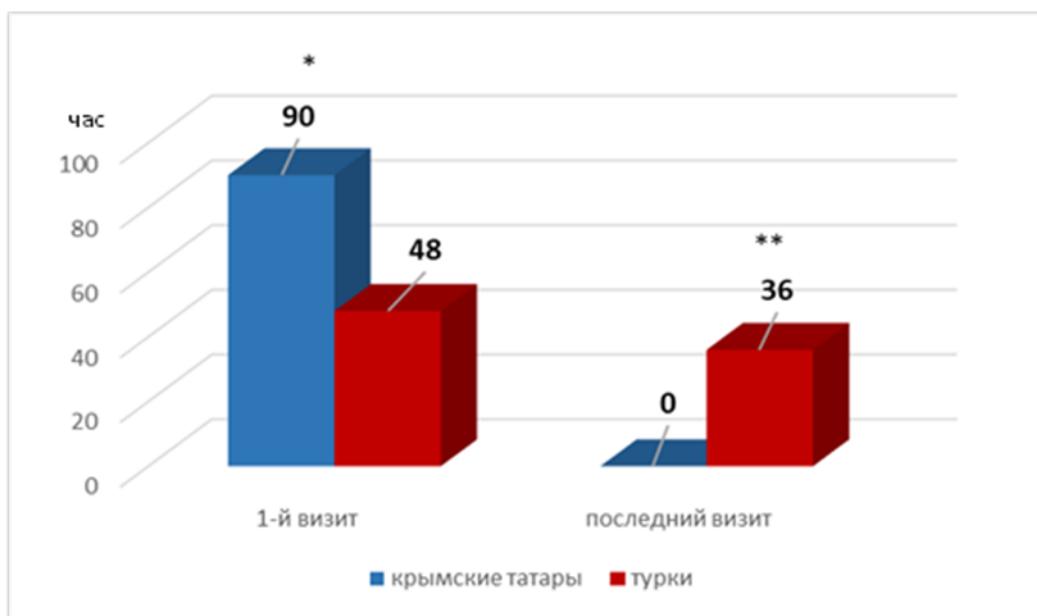
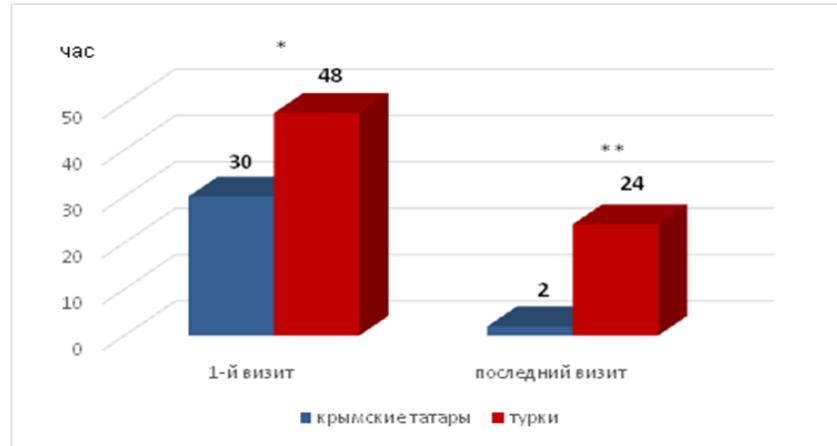


Рисунок 2 - Динамика продолжительности приступа лихорадки у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах.

У крымско-татарских пациентов с ССЛ в дебюте заболевания длительность приступа лихорадки составляла в среднем 94 часа (минимально – 84 часа, максимально – 144 часа), длительность приступа болей в животе в среднем 30 часов, а при последнем визите - отмечалось купирование интенсивности и длительности приступа лихорадки (максимально – 0,33 часа) и болей в животе (максимально 2 часа) (рис. 3).

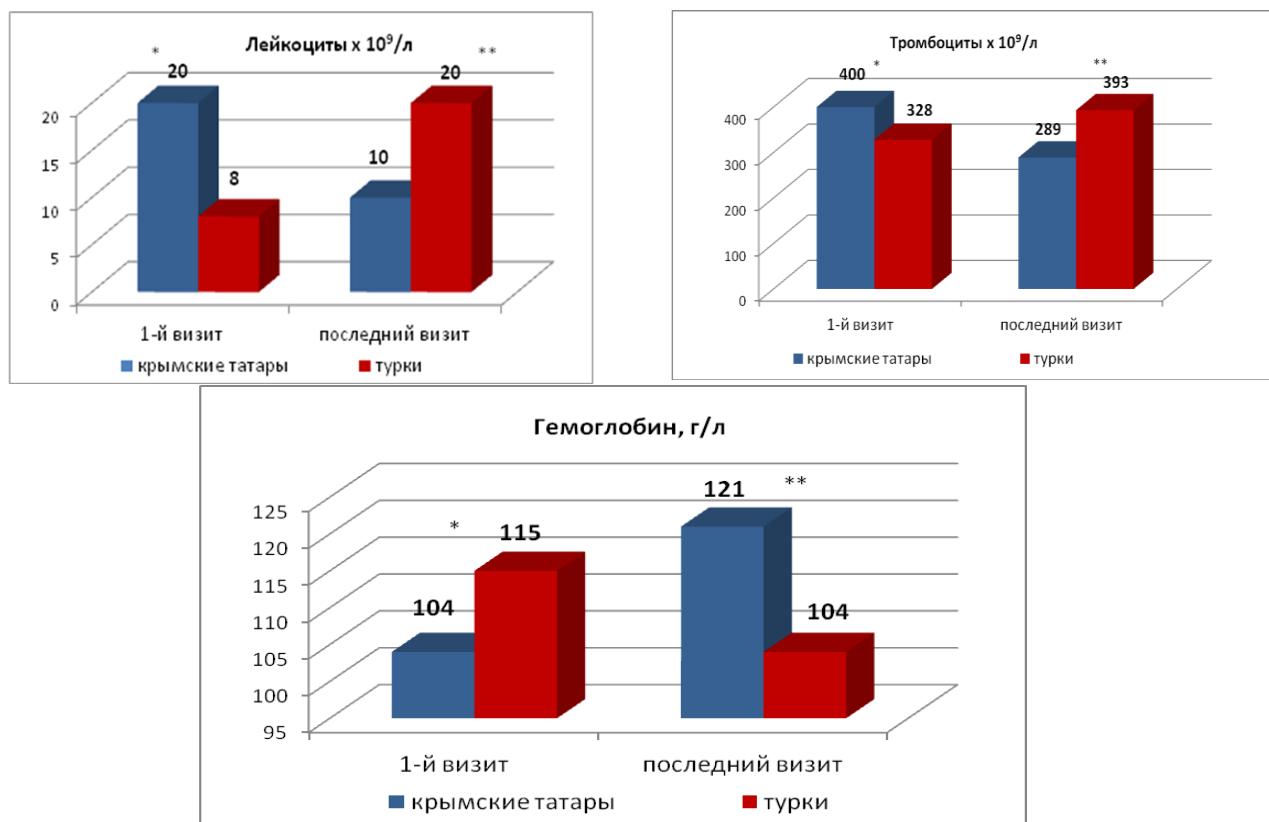
Интенсивность и длительность приступа лихорадки и болей в животе является одним из прогностических признаков формирования амилоидоза, а также оценки эффективности терапии колхицином. Также у крымско-татарских пациентов с ССЛ отмечалось купирование приступа болей в животе (максимально 2 часа) при последнем визите в сравнении с первым визитом. У турецких пациентов отмечалось уменьшение продолжительности приступа в два раза, но приступ болей в животе полностью не купировался при последнем визите в сравнение с первым.



Примечания – достоверность различий продолжительности приступа болей в животе при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов: \*  $p>0,05$ ; \*\*  $p<0,01$

Рисунок 3 - Динамика продолжительности приступа болей в животе при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

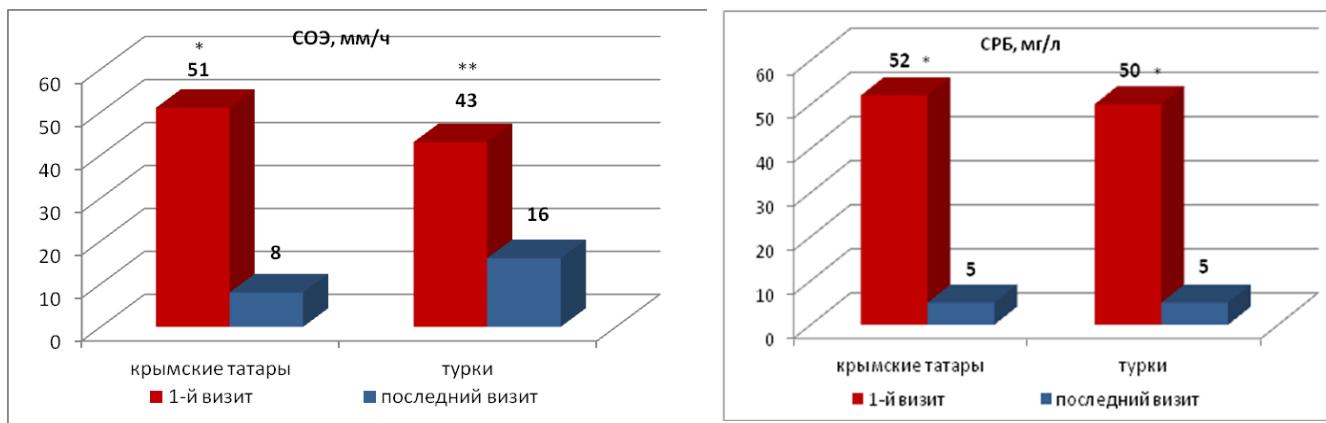
Оценивая лабораторные показатели при первом и последнем визитах, отмечалось снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови до нормальных цифр, нормализация уровня гемоглобина сыворотки крови, а также купирование анемии у крымско-татарских в сравнении с турецкими пациентами с ССЛ при последнем визите (рис. 4).



Примечания – достоверность различий лабораторной активности при первом и последнем визитах у крымско-татарских в сравнении с турецкими пациентами с ССЛ: \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$

Рисунок 4 - Динамика гематологических показателей (количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина) при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Отмечалось купирование серологической активности (уровень СОЭ, СРБ) у крымско-татарских пациентов с ССЛ. Снижение СРБ и нарастание СОЭ отмечалось у турецких пациентов с ССЛ при первом и последнем визитах (рис. 5).



Примечания – достоверность различий лабораторной активности (уровень СОЭ, СРБ) при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов с ССЛ:

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

Рисунок 5 - Динамика серологической активности (уровень СОЭ, СРБ) при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Пациенты, которым необходимо было назначение ГИБП из-за непереносимости и/или резистентности к колхицину имели более высокие уровни СРБ и большую продолжительность приступов, несмотря на проводимую терапию ГИБП, по сравнению с пациентами, у которых заболевание контролировалось монотерапией колхицином.

Дебют начала заболевания у турецких пациентов с ССЛ составлял 1 год - минимальный, 7 лет - максимальный. В среднем, от момента начала заболевания до момента постановки диагноза проходит - 1,8 лет. У крымско-татарских пациентов от момента начала заболевания до момента постановки диагноза: 1,2 года — минимальный, 17 лет - максимальный, в среднем 4,6 лет. Достоверных различий в минимальном возрасте дебюта заболевания у турецких и крымско-татарских пациентов с ССЛ не отмечалось, однако максимальное время, соответственно и среднее значение между минимальным и максимальным, до установления диагноза ССЛ у крымско-татарских пациентов в 2 раза больше, чем у турецких пациентов. У крымско-татарских, как и у турецких пациентов с ССЛ, время установления диагноза от дебюта первых клинических проявлений составляло 1,8 и 4,6 лет соответственно, что сравнимо с литературными данными: в разных странах от 2,5 до 5,5 лет (рис. 6).

Среди 21-го пациента крымско-татарской национальности отмечалось, что 7 детей являются родственниками (из одной семьи), двое других детей (сестры) из другой семьи, что говорит о семейном характере заболевания и, отражается частотой гетерозиготных вариантов мутаций, имеющих клинические проявления.

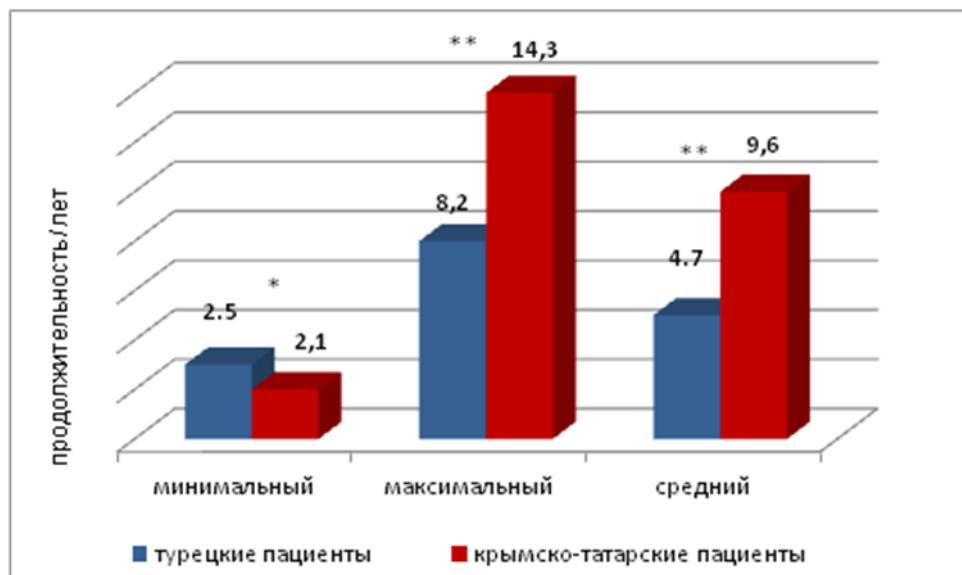


Рисунок 6 - Время (количество лет) от начала заболевания до момента постановки диагноза у турецких и крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Учитывая генетическое родство крымско-татарского с турецким населением, нами была проведена сравнительная характеристика генетических вариантов ССЛ между крымско-татарскими и турецкими пациентами (рис. 7, 8).

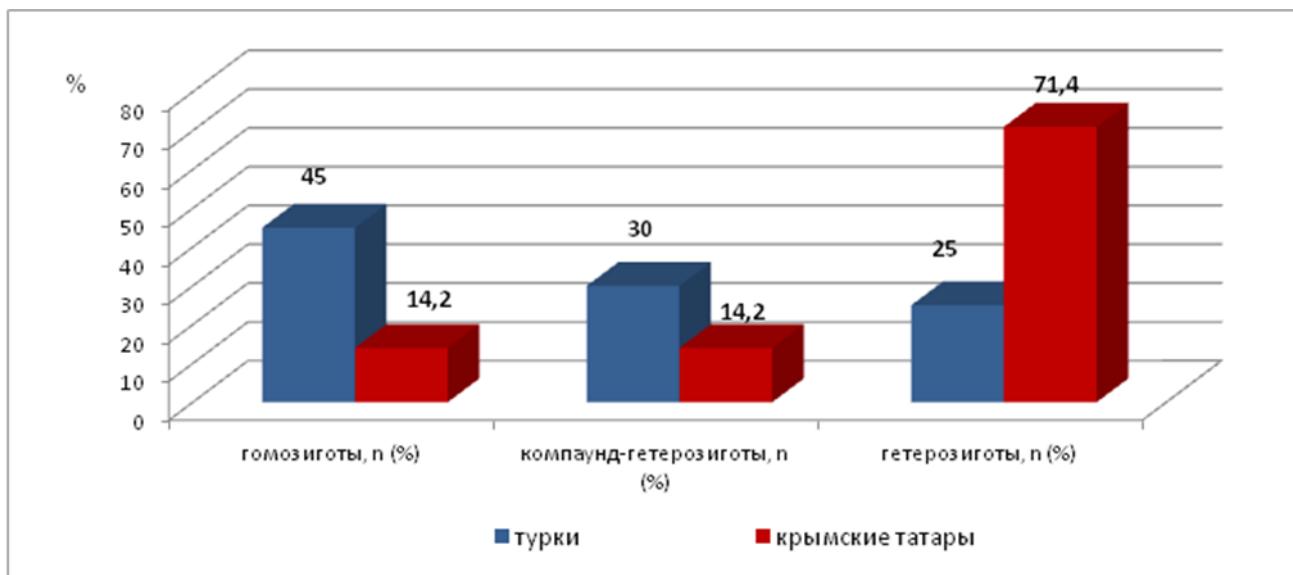
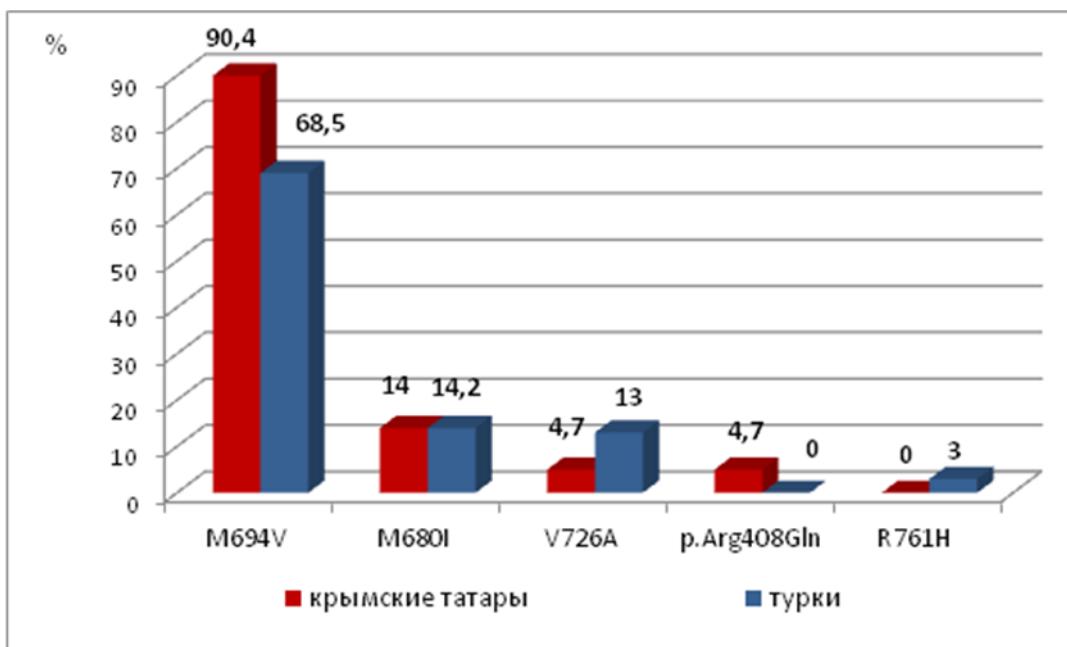


Рисунок 7 - Распределение патогенных вариантов в гене MEFV у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

У пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности встречался патогенный вариант гена MEFV: в гетерозиготных вариантах – у 15-ти (71,4%) пациентов, а в гомозиготных и компаунд-гетерозиготных вариантах носительства – у 3-х пациентов (14,3%). В сравнении с литературными данными гетерозиготные

носители патогенного варианта, имеющие клинические признаки встречались у 6-ти пациентов (15,0%). Наиболее часто встречаемой мутацией у крымско-татарских пациентов с ССЛ являлся высокопенетрантный патогенный вариант 10-го экзона M694V у 19-ти (90,47%) пациентов, что соответствует литературным данным (рисунок 8). В отличие от крымско-татарских пациентов, у которых преобладали гетерозиготные патогенные варианты в гене MEFV, у турецких пациентов отмечалось преобладание гомозиготных и компаунд-гетерозиготных вариантов (рис. 7).

Распределение патогенных вариантов среди пациентов с ССЛ турецкого происхождения: гомозиготные - у 18-ти (45,0%,) пациентов гетерозиготные – у 12-ти (30,0%) пациентов, компаунд-гетерозиготные – у 10-ти (25,0%) пациентов (рисунок 7). Из них патогенные варианты в 10-м экзоне гена MEFV: M694V – у 27-ми (68,5%) пациентов, V726A – у 5-ти (13,0%) пациентов, M6801 – у 6-ти (14,0%) пациентов, R761H – 3,0% (1 пациент); в сравнении с литературными данными: M694V – 51,0%, V726A – 2,9%, M6801 – 9,5% (Ozgocmen S, 2011, Ozturk MA, 2011) (рисунок 8). Было показано преобладание мутации в гене MEFV варианта M694V как среди турецких, так и среди крымско-татарских пациентов.



Примечание – достоверность различий патогенных вариантов гена MEFV у крымско-татарских и турецких пациентов: \* $p>0,05$ ; \*\*\*  $p<0,001$

Рисунок 8 - Распределение патогенных вариантов в гене MEFV у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Все пациенты с ССЛ крымско-татарской и турецкой национальностей получали терапию колхицином 100,0%, из-за неэффективности и/или непереносимости терапии колхицином была присоединена терапия ГИБП (33,3% и 27,5% соответственно). Средняя доза колхицина у крымско-татарских пациентов составляла 0,035 мг/кг или 1.5 мг/сут. У 7-ми (33,3%) пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности была отмечена неэффективность, из них – у 2-х (9,5%) пациентов непереносимость терапии колхицином. 7 детей с семейной средиземноморской лихорадкой крымско-татарской национальности получали

терапию ГИБП: 3-е (42,9%) детей - канакинумаб, 2-е (28,6%) - тоцилизумаб, 1 (14,3%) ребенок - этанерцепт, 1 (14,3%) ребенок – адалимумаб. Средняя доза колхицина у турецких пациентов с ССЛ составляла 0,033 мг/кг, или 1 мг/сут. У 10-ти (25,0%) детей отмечалась неэффективность терапии колхицином, и у 1 ребенка (2,5%) непереносимость колхицина (диспептические расстройства). 9 детей получали терапию ГИБП: канакинумаб – 7 (77,7%), анакинра – 1 (11,1%), тоцилизумаб - 1 (11,1%) (рис. 9).

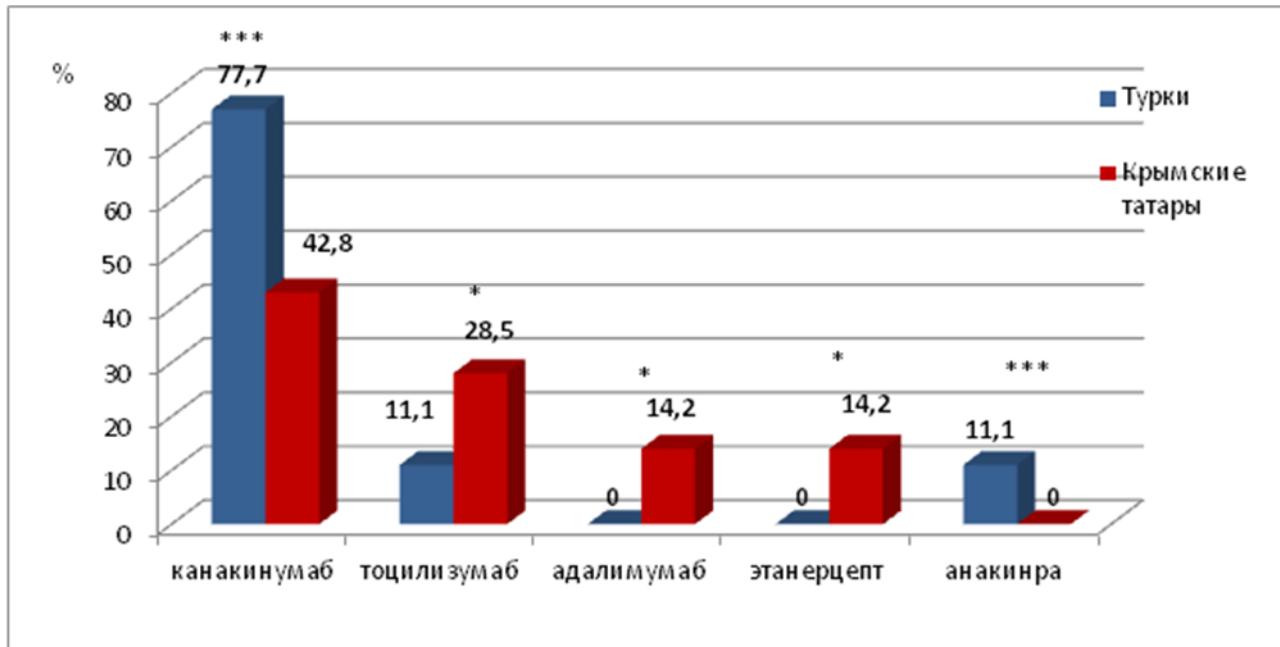


Рисунок 9 - Сравнительная характеристика генно-инженерной биологической терапии у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Большее количество пациентов (42,8% и 77,7% соответственно) из получающих терапию ГИБП с ССЛ, как крымско-татарской, так и турецкой национальностей получали совместно с колхицином канакинумаб, меньшее количество пациентов терапию другими ГИБП (рис. 9).

У крымско-татарских пациентов отмечен больший процент пациентов с непереносимостью/неэффективностью терапии колхицином (33,3%) в сравнении с литературными данными (15,0-20,0%) – пациенты других таргетных групп, однако не имела достоверной разницы в сравнении с турецкими пациентами (27,5%). По литературным данным, неэффективность/непереносимость терапии колхицином – один из предикторов формирования амилоидоза. Также неблагоприятным прогностическим признаком формирования амилоидоза у больных с ССЛ являются: сохраняющиеся приступы лихорадки и боли в животе, а также при полном клиническом ответе сохраняющаяся серологическая активность.

Учитывая, что у большинства пациентов время от дебюта заболевания до постановки диагноза составило у крымско-татарских пациентов 4,6 лет, а у пациентов с неэффективностью/непереносимостью колхицина 8,5 лет, можно предположить, что одним из факторов, влияющих на благоприятный прогноз и

эффективность терапии колхицином, является более раннее установление диагноза.

Оценка эффективности терапии проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли, FMF50, шкале Pras et al., в дебюте заболевания (от момента установления диагноза) и при последнем визите (окончании исследования). При оценке шкалы ВАШ (боли пациента) у крымско-татарских пациентов с ССЛ, было выявлено снижение интенсивности боли более чем в 4 раза (рис. 10). При оценке эффективности терапии ССЛ по шкале FMF50 (рис. 11) – более 80 % пациентов достигли как минимум 50% ответа на терапию. Оценивая результаты эффективности терапии по шкале оценки тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al., выявлено, что более 75,0% крымско-татарских пациентов с ССЛ достигли клинико-лабораторной ремиссии (рис. 12).

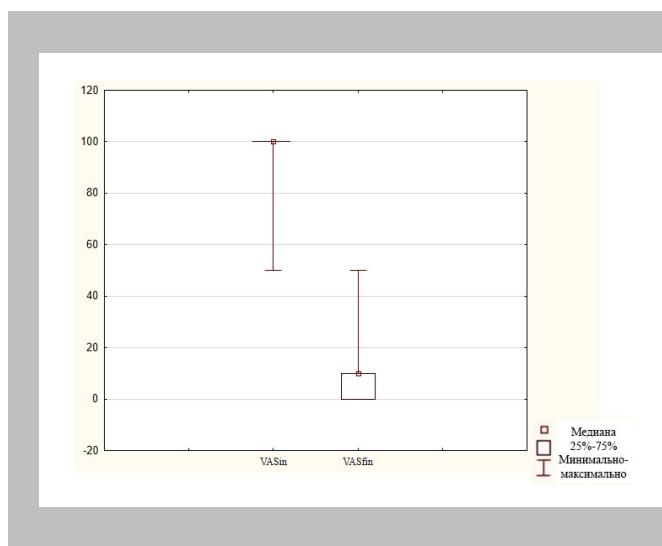


Рисунок 10 - Динамика оценки шкалы ВАШ (боли по оценке пациента)

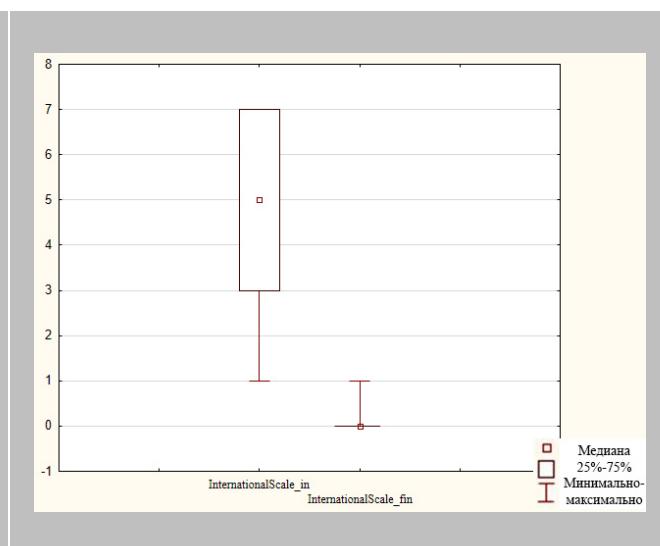


Рисунок 11 - Динамика ответа по шкале FMF50

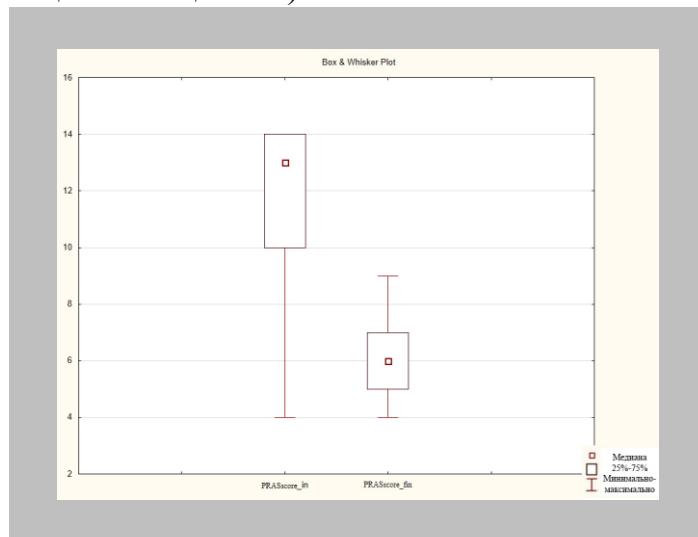


Рисунок 12 - Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по шкале Pras et al.

Для оценки эффективности терапии у пациентов с ССЛ использовался индекс Газлини. У пациентов крымско-татарской национальности, отмечалось снижение

индекса Газлини более, чем в 2 раза, в отличие от турецких пациентов, у которых отмечалось нарастание индекса Газлини (рис. 13). Медиана индекса Газлини у крымско-татарских пациентов составила — 8; максимальное значение – 10,1; минимальное значение – 6,6. Медиана индекса Газлини у турецких пациентов с ССЛ составляла – 12,8; максимальное значение – 14,3; минимальное значение – 9,4 (рис. 14).

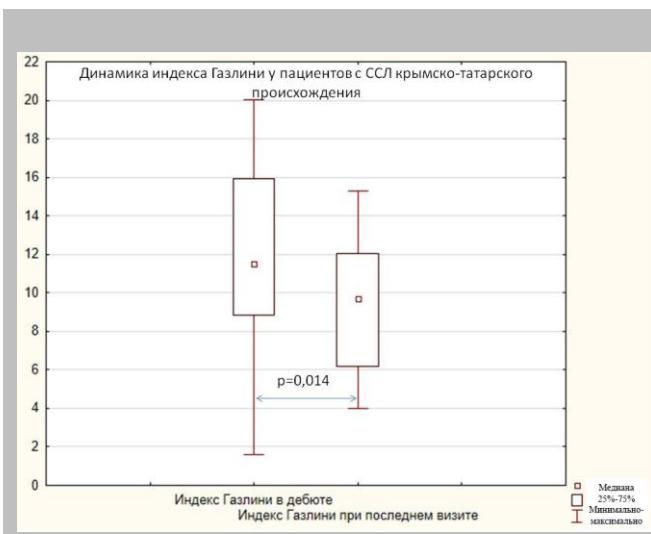


Рисунок 13 - Динамика индекса Газлини у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

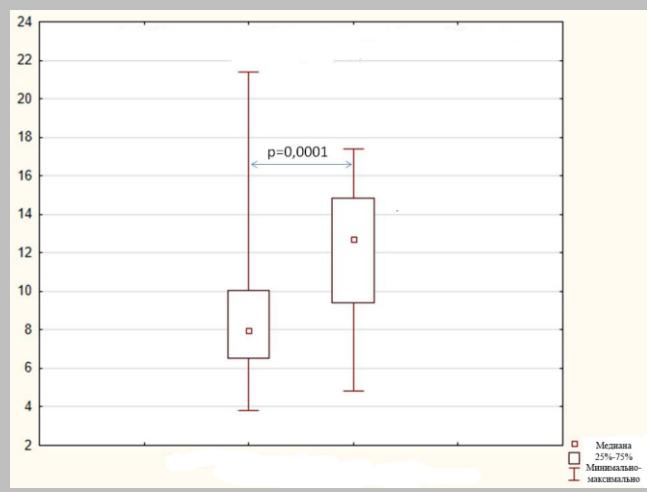


Рисунок 14 - Динамика индекса Газлини у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

На момент переписи населения 2018 года, численность населения Крыма составила 1912622 человек, еще около 9 тысяч человек проживало временно. Количество детского населения составляло 380 тысяч в Крыму и 83464 ребенка в г. Севастополе. В Крыму выделяют 25 районов и городов, а также город федерального значения Севастополь. Количество проживающих крымских татар (по данным переписи населения 2018 г. РОССТАТ) составляло 12,5% в различных районах полуострова Крым.

С 2016 года в Крыму было выявлено 25 детей с диагнозом ССЛ. Из них: 2-е (8,0%) детей - армянской национальности, 1 (4,0%) ребенок (со слов родителей) - славянской национальности, 1 (4,0%) ребенок - лезгин и 21 (84,0%) пациентов - крымско-татарской национальности (рис. 15). Каждая этническая группа имела свои клинические и генетические особенности течения ССЛ. Среди обследованных пациентов отмечался фенотип III течения ССЛ у ребенка-лезгина: периодически повышение температуры до субфебрильных цифр, сопровождаемой болями в животе с протеинурией. У отца ребенка с аналогичным течением ССЛ сформировался амилоидоз почек. У двух детей армянской национальности отмечалось классическое течение ССЛ (фенотип I) с фебрильной лихорадкой, сопровождаемой абдоминальным, суставным синдромом, болями в грудной клетке и высокой серологической активностью, без эритематозных высыпаний.

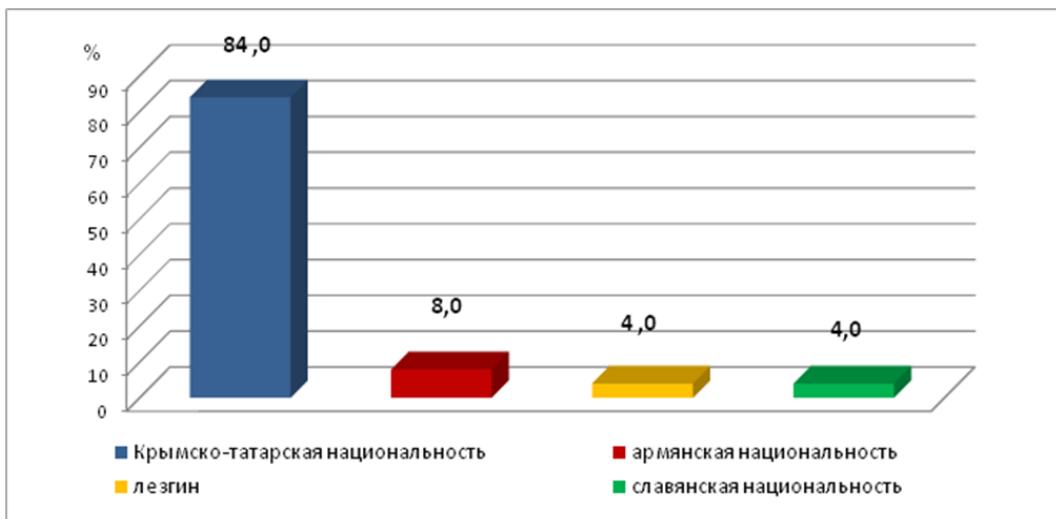


Рисунок 15 - Распределение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму по этническим группам, согласно РОССТАТ (%)

У ребенка славянской национальности (со слов родителей) отмечались периодические приступы субфебрильной температуры, сопровождаемые экссудативным плевритом и высокой серологической активностью лабораторно.

Также в каждой этнической группе имелись генетические особенности ССЛ (рис. 16, 17).

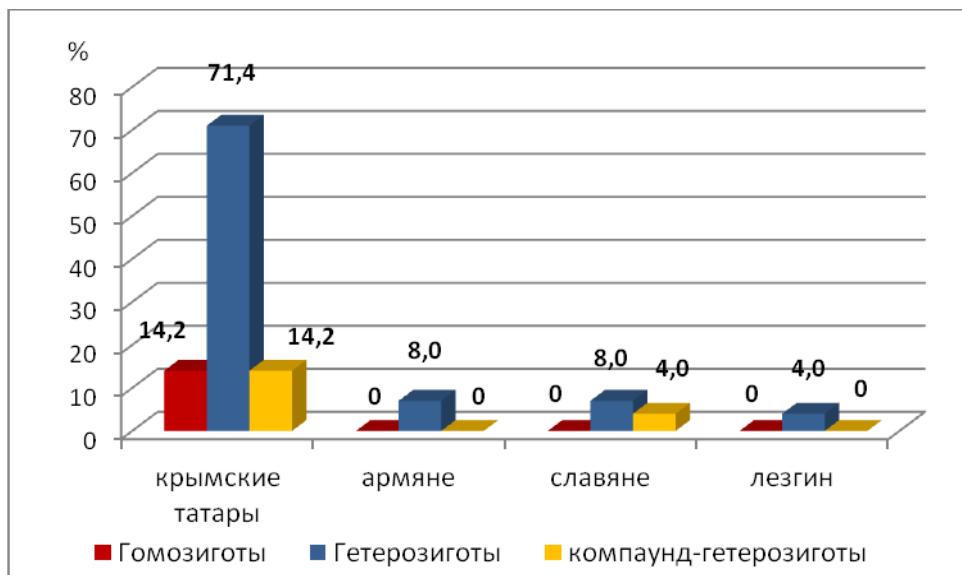


Рисунок 16 - Распределение патогенных вариантов в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой разных этнических групп в Крыму

Наиболее часто встречаемый патогенный вариант в гене MEFV M694V был обнаружен у 22-х (88,0%) пациентов, из них: у 20-ти (80,0 %) пациентов - крымско-татарской национальности, у 2-х (8,0 %) пациентов - армянской национальности. Менее часто встречаемый, однако относящийся к высокопенетрантным, патогенный вариант в гене MEFV – M680I, встречался у 3-х (12,0 %) пациентов крымско-татарской национальности. Низкопенетрантные варианты гена R761H и Arg408Gln встречались только у 1-го (4,0 %) пациента-лезгина и 1-го (4,0%) пациента славянской национальности соответственно. Учитывая, что большинство пациентов (84,0%) с ССЛ были крымско-татарской национальности, в наше исследование были включены только

дети с ССЛ крымско-татарской национальности.

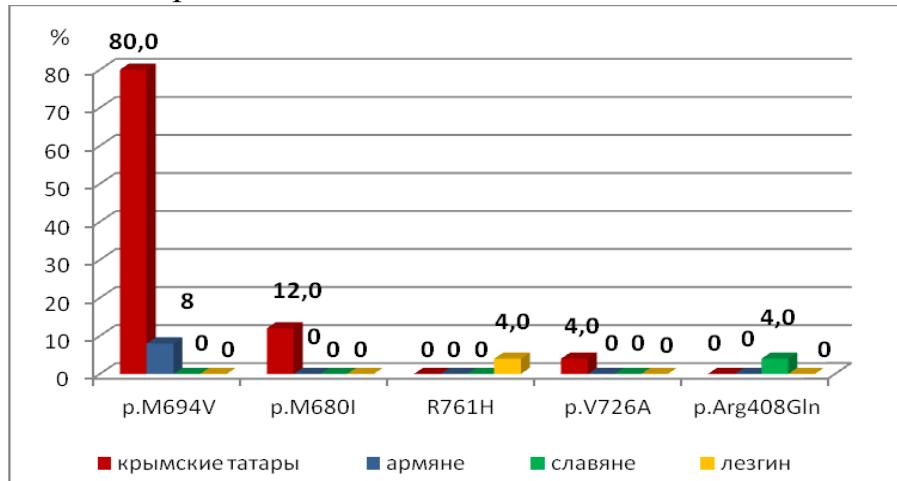


Рисунок 17 - Патогенные варианты в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой разных этнических групп в Крыму.

Было проведено генетическое исследование у 128 здоровых взрослых (старше 18 лет) добровольцев крымско-татарской национальности из 25 районов и городов Крыма и г. Севастополя. Было проведено генетическое обследование патогенных вариантов в гене MEFV в 10-м экзоне (рис. 18).

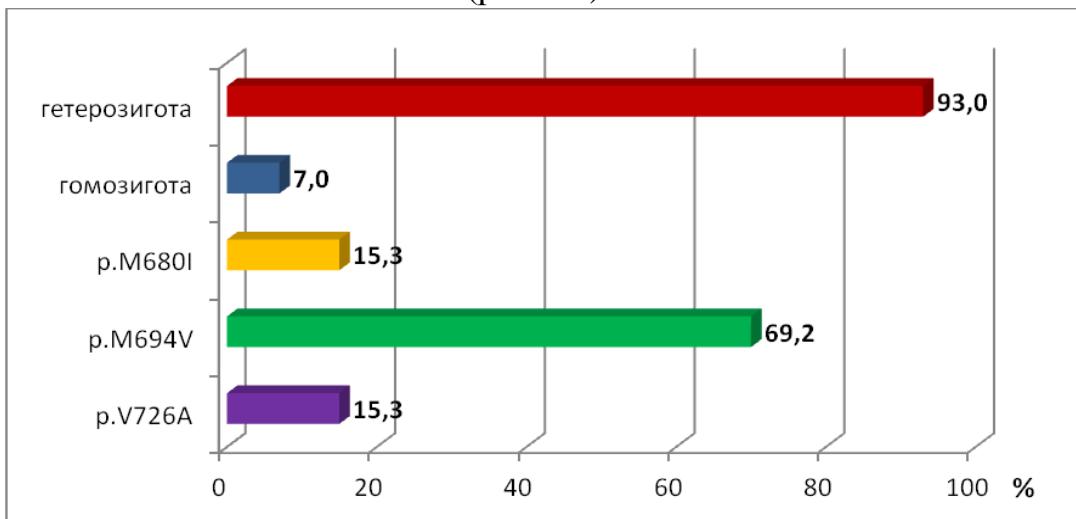


Рисунок 18 - Типы патогенных вариантов в 10-м экзоне гена MEFV среди взрослых здоровых лиц крымско-татарской национальности

Были выявлены носители патогенных вариантов в гене MEFV среди 13 человек (10,2% исследуемых). Среди них был выявлен 1 здоровый носитель патогенного варианта M694V в гомозиготном состоянии и 12 носителей патогенного варианта M694V в гетерозиготном состоянии. Все взрослые-добровольцы считали себя здоровыми и не имели клинических признаков ССЛ.

Была проведена дифференциальная диагностика с другими периодическими лихорадками - аутовоспалительными синдромами (6 детей – 19,4 % пациентов в Крыму). Выявлены: синдром SAVI – 1 ребенок крымско-татарской национальности; синдром CANDLE – 1 ребенок славянской национальности; CDMK: 1 ребенок крымско-татарской национальности; DADA2 – сидром: 1 ребенок крымско-татарской национальности; системная форма ювенильного идиопатического артрита – 1 ребенок крымско-татарской национальности;

анкилозирующий спондилоартрит и ССЛ - 1 ребенок крымско-татарской национальности. Среди всех аутовоспалительных заболеваний большую часть представляли пациенты крымско-татарской национальности – 80,6% (рис. 19).

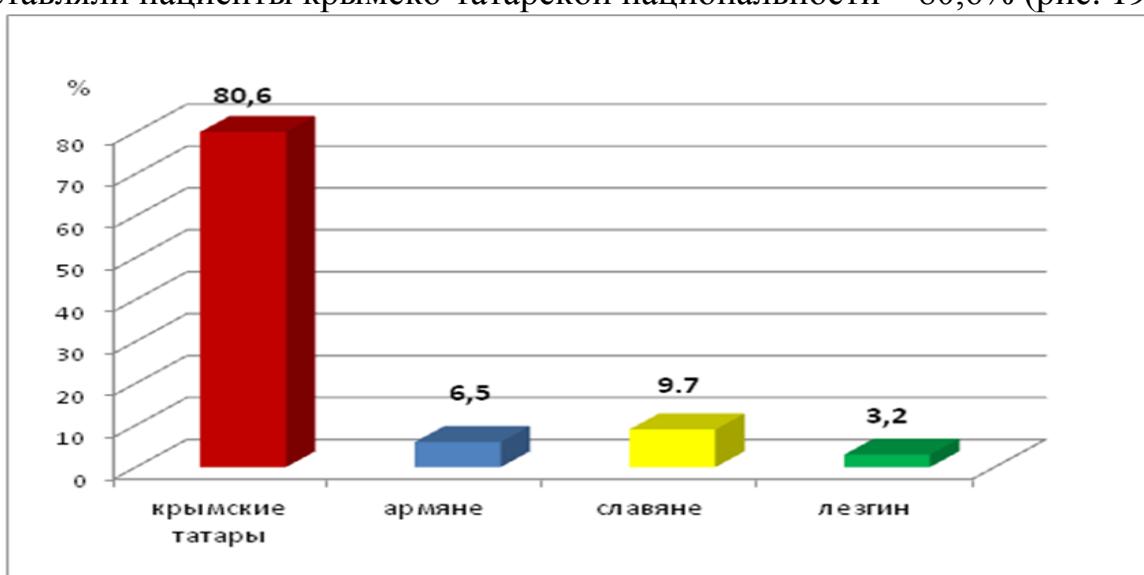


Рисунок 19 - Распределение аутовоспалительных заболеваний и синдромов в Крыму в данных этнических группах

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что крымские татары являются отдельной этнической группой, в которой ранее не была описана семейная средиземноморская лихорадка. Установлено, что 10,2% здоровых взрослых людей крымско-татарского происхождения являются носителями патогенных вариантов гена MEFV: 93,0% носители гетерозиготных вариантов, 7,0% гомозиготных вариантов; из них – носителями высокопенетрантного варианта мутации M694V являются 69,0% исследуемых. Ориентировочная расчетная численность пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму составляет 200 человек среди пациентов крымско-татарского происхождения.
2. Установлено, что у пациентов крымско-татарской национальности имеются клинические особенности течения ССЛ, такие как более частая лихорадка (100,0%), артрит (100,0%), артралгии (100,0%), боли в грудной клетке (14,3%), боли в животе (76,2%), рожеподобные высыпания (28,6%).
3. Показано, что у детей крымско-татарского происхождения в сравнении с турецкими пациентами чаще встречались лихорадка (100% vs 82,5%, p<0,01); артрит (100,0% vs 25,0%, p<0,001); артралгии (100,0% vs 47,5%, p<0,01); реже боли в грудной клетке (14,28% vs 30,0%, p<0,05) и с одинаковой частотой боли в животе (76,19%; vs 75,0%) и рожеподобные высыпания (28,6% vs 22,5%) (p>0,05).
4. Определено, что у пациентов крымско-татарской национальности с ССЛ генетические особенности патогенных вариантов в гене MEFV характеризуются:
  - более высокой частотой гетерозиготных патогенных вариантов – 71,4%; по сравнению с пациентами турецкой национальности - 25,0 % (p<0,001);
  - более высокой частотой встречаемости патогенных вариантов M694V гена MEFV - 90,5 %, по сравнению с пациентами турецкой национальности – 68,5% (p<0,05).

5. Выявлено, что у пациентов с ССЛ частота колхицинорезистентности составила у детей крымско-татарского происхождения - 33,3% (из них 9,5% непереносимость терапии колхицином) и 27,5 - у детей турецкого происхождения. Частота применения генно-инженерной биологической терапии составила 33,3% у пациентов крымско-татарской национальности и 27,5 % у пациентов турецкой национальности: канакинумаб получали 42,8% пациентов крымско-татарской национальности и 77,7% турецкой национальности; тоцилизумаб: 28,5% пациентов крымско-татарской национальности и 11,1% - турецкой национальности. При оценке эффективности терапии: более 75,0% пациентов как крымско-татарской, так и турецкой национальности достигли клинико-лабораторной ремиссии.

6. Показано, что среди всех аутовоспалительных заболеваний в Крыму доля детей крымско-татарской национальности составила 80,6%. Среди пациентов с периодическими лихорадками выявлено 6 детей (19,4%) с другими редкими аутовоспалительными заболеваниями (ССЛ – 80,0%; синдром SAVI – 3,3%; DADA2-синдром – 3,3%; CANDLE-синдром – 3,3%; HIDS-синдром – 3,3%; системная форма ЮИА – 3,3%).

7. Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний в Крыму на основании данных об эпидемиологии семейной средиземноморской лихорадки и других аутовоспалительных заболеваний (рисунок 20)



Рисунок 20 - Алгоритм диагностики и лечения у пациентов с периодическими лихорадками.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо широкое информирование врачей разных специальностей о наличии ССЛ в популяции крымских татар, а также информирование об основных симптомах, позволяющих заподозрить аутовоспалительное заболевание с предложением разработанного алгоритма маршрутизации.
2. Планируется включить вопросы медико-генетического консультирования ипренатальной диагностики аутовоспалительных заболеваний в практическую работу медико-генетических центров, центров планирования семьи, врачей ревматологов, иммунологов.
3. Необходимо информирование пациентов крымско-татарской национальности осуществующей проблеме семейной средиземноморской лихорадки для своевременного обращения к врачу-ревматологу, установлению диагноза и своевременному лечению (до формирования осложнений в виде амилоидоза). Необходимо проведение школ по аутовоспалительным заболеваниям для семей, где есть хотя бы один пациент с ССЛ.
4. Необходимо включать в круг дифференциального диагноза ССЛ и другие аутовоспалительные заболевания у пациентов крымско-татарского происхождения при наличии повторяющихся эпизодов лихорадки в сочетании с воспалительной активностью, при исключении других причин лихорадки.
5. Всем пациентам крымско-татарского происхождения при наличии эпизодов циклической лихорадки рекомендовано использование диагностических критериев ССЛ (Eurofever, 2019), сбор семейного анамнеза, и проведение молекулярно-генетического типирования для поиска патогенных вариантов во 2-м и 10-м экзонах гена MEFV. При отрицательных результатах генетического исследования рекомендовано проведение расширенного молекулярно-генетического исследования с применением панели генов или полноэкзонного секвенирования (NGS панель).  
Планируется внедрение в клиническую практику врачей общей практики, созданных клинико-диагностических и терапевтических алгоритмов пациентов с ССЛ и система маршрутизации оказания помощи пациентам с подозрением на АВЗ (рисунок 20).
6. Рекомендовано генотипирование ближайших родственников пациентов с установленным диагнозом ССЛ, особенно при наличии эпизодов лихорадки или «необъяснимой» воспалительной активности в анализах крови.
7. Всем пациентам с установленным диагнозом ССЛ рекомендована базовая терапия колхицином в возрастных дозировках. Необходима оценка наличия у пациента признаков колхицинерезистентности и переносимости колхицина каждые 3 месяца. При наличии признаков колхицинерезистентности или непереносимости колхицина показано назначение генно-инженерной биологической терапии блокатором интерлейкина-1 $\beta$ . У пациентов с «вероятным» диагнозом ССЛ рекомендуется назначение терапии колхицином на срок 6 месяцев для оценки эффективности и в случае положительного эффекта установление диагноза ССЛ “ex juvantibus” согласно критериям Tel-Hashomer.
8. Всем пациентам с ССЛ необходим контроль эффективности проводимой терапии: определение уровней СРБ, сывороточного амилоида А, числа

лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови, исследование суточной протеинурии во внеприступном периоде каждые 3 месяца, ежедневное заполнение дневника AIDAI с ежемесячным подсчетом его значений. Контроль безопасности проводимой терапии зависит от вида применяемого лекарственного препарата или их комбинации, а также клинических проявлений и должен осуществляться 1 раз в 1-3 месяца.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Жогова, О.В. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению / М.М. Костик, **О.В. Жогова**, Н. В. Лагунова, С. В. Ивановский и др. // **Вопросы современной педиатрии**. – 2018. - Т. 17, - №5. – С. 371-380. (**ВАК, Scopus**)
2. Жогова, О.В. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания / **О.В. Жогова**, Н.В. Лагунова, С.В. Ивановский, Салугина С.О., Костик М.М. // **Научно-практическая ревматология**. – 2019. - Т 57. - №3. - С 339-344. (**ВАК, Scopus**)
3. Жогова О. В. Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев / **О.В. Жогова**, С.В. Ивановский, Н.В. Лагунова, А.В. Тумакова, М.М. Костик // **Вопросы современной педиатрии**. – 2020. - Т 19. - №3. - С 200-206. (**ВАК, Scopus**)
4. Жогова, О.В. Многоликость аутовоспаления: синдром дефицита аденоzindezaminazy 2 (dada2) у ребенка 12 лет / А.Л. Козлова, З.А. Нестеренко, В.И. Бурлаков, **О.В. Жогова**, Белкина Ю.Е., и др. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. - 2021. - Т. 100. - №2. – С. 246-253. (**ВАК, Scopus**)
5. Жогова, О.В. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра / А.Л. Козлова, В.О. Блудова, В.И. Бурлаков, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, М.А. Курникова, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Е.И. Калашникова, Л.Н. Игишева, Н.В. Мартынова, **О.В. Жогова**, С.Б. Зимин, О.В. Барабанова, Ю.В. Котова, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина // **Научно-практическая ревматология**. – 2021. – Т. 59. - № 3. – С. 326-334. (**ВАК, Scopus**)
6. Zhogova, O. Crimean tatars is new target nationality for the familial mediterranean fever / **O. Zhogova**, S. Ivanovsky, N. Lagunova, S. Salugina, M. Kostik // Pediatric Rheumatology - 10th Biannual Meeting of the International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (ISSAID), - 2019. – V. 17. - № 1. – P. 49. (**Scopus, Q2**).
7. Zhogova, O. The peculiarities of the course of familial mediterranean fever among patients of the crimean tatar nationality: preliminary results of a retrospective study / **O. Zhogova**, N. Lagunova, S. Salugina, M. Kostik // Pediatric Rheumatology - 26th European Pediatric Rheumatology Congress. - 2018. – V. 19. - № 1125. – P. 101. (**Scopus, Q2**).
8. Zhogova, O.V. Comparison of FMF clinical features between Turkish and Crimean Tatar children/ **Olga V. Zhogova**, Ummusen Akca Kaya, Evgeny N. Suspitsin, Erdal

Sag at all// **Annals of the Rheumatic Diseases.** – 2021. – V. 80. - № 1. – P. 930-931. (**Scopus, Q1**).

9. Жогова, О.В. "Этнические особенности аутовоспалительных синдромов у детей в Крыму: клинические примеры"/ **О.В. Жогова**, Н.В. Лагунова, С.В. Ивановский, М.М. Костик // V Научно-практическая конференция: дни науки КФУ, г. Симферополь – 2020. – С.18.
10. Жогова, О.В. Разбор клинических случаев: семейная средиземноморская лихорадка / **О.В. Жогова** // Сборник тезисов. II Межрегиональная мультидисциплинарная научно-практическая конференция: медицина XXI века, г. Ростов-на-Дону. – 2020. – С 24.
11. Жогова, О.В. Семейный случай семейной средиземноморской лихорадки в Крыму / **О.В. Жогова**, Н.В. Лагунова, С.В. Ивановский, М.М. Костик // Сборник тезисов. II-я межрегиональная мультидисциплинарная научно-практическая конференция «Медицина XXI века: оказание неотложной и высокотехнологичной медицинской помощи: от простого к сложному», г. Ростов-на-Дону. – 2019, С 21.
12. Жогова, О.В. Клинико-эпидемиологические особенности аутовоспалительных заболеваний в Республике Крым: описание серии случаев / **О.В. Жогова**, М.М. Костик, Н.В. Лагунова // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – Москва, 2020. - Т. 19, - №4. – С. 98-99. (**ВАК, Scopus**)

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВЗ - аутовоспалительные заболевания

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ССЛ - семейная средиземноморская лихорадка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

CANDLE - Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosis with Lipodystrophy and Elevated temperature

DADA2 - deficiency of the interleukin receptor antagonist

CDMK – синдром дефицита мевалонат-киназы

FMF - Familial Mediterranean fever

MEFV - mediterranean fever gene

SAVI – STING - associated vasculopathy