

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 Л

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 распространенность 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 сохранения 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 Hacetepe (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

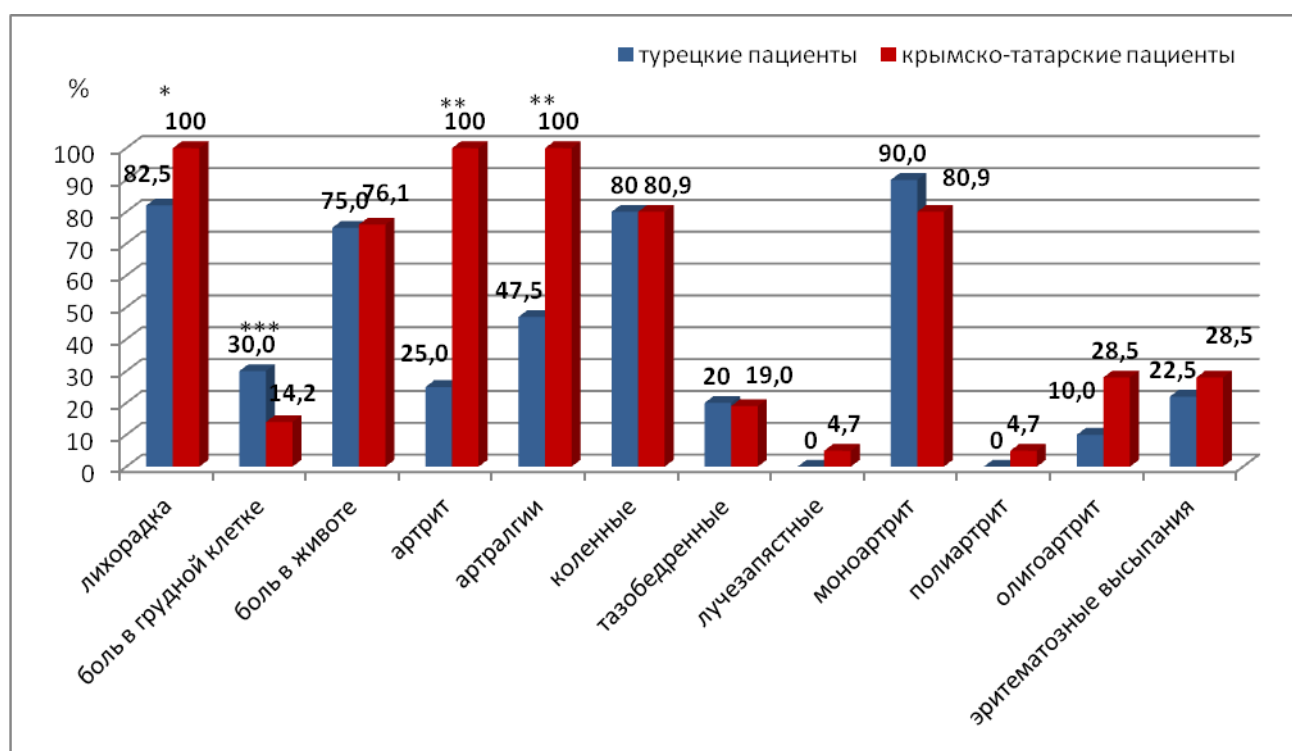
Анализ полученных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных показателей с помощью критерия Пирсона (χ^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 клинко-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 преобладанием моно- 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).



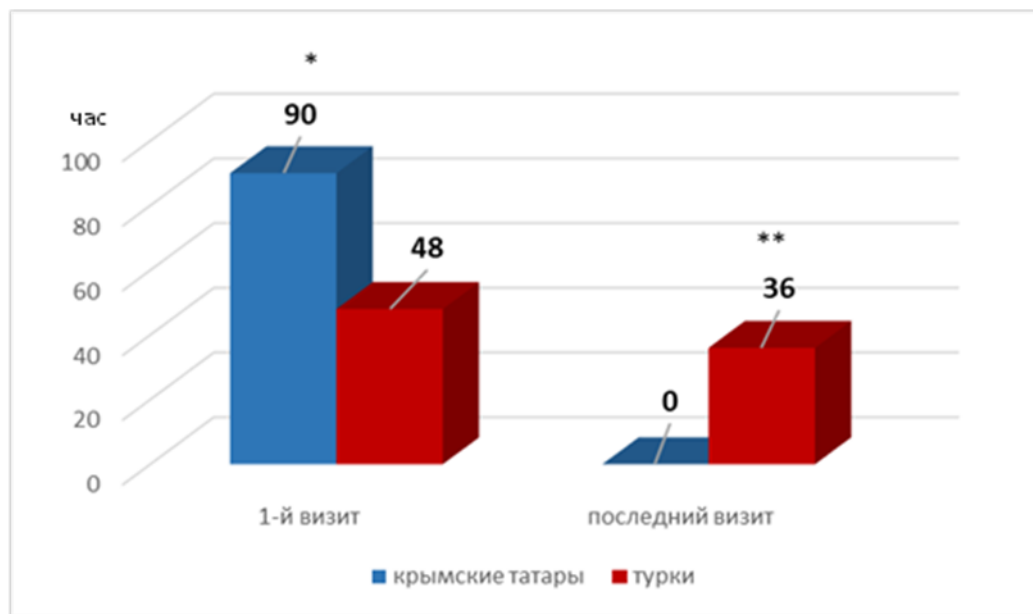
Примечания – достоверность различий между клиническими проявлениями у крымско-татарских и турецких пациентов с ССЛ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

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).

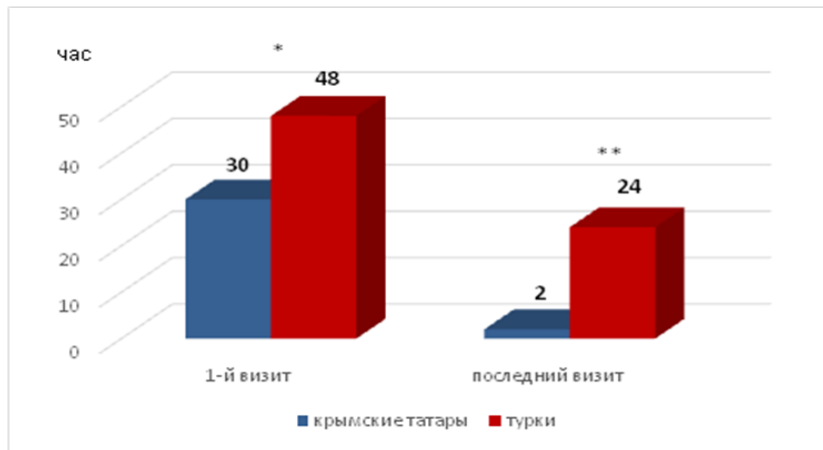


Примечания – достоверность различий продолжительности приступа лихорадки при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов: * $p > 0,05$, ** $p < 0,01$

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).

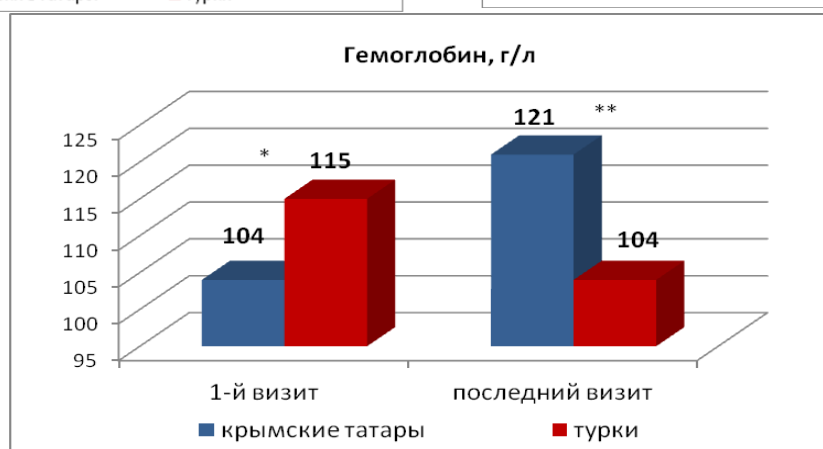
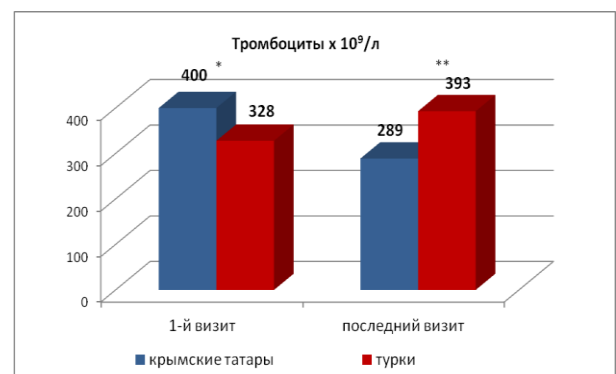
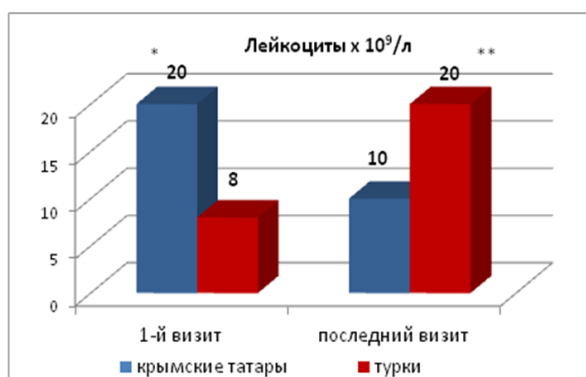
Интенсивность и длительность приступа лихорадки и болей в животе является одним из прогностических признаков формирования амилоидоза, а также оценки эффективности терапии колхицином. Также у крымско-татарских пациентов с ССЛ отмечалось купирование приступа болей в животе (максимально 2 часа) при последнем 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.

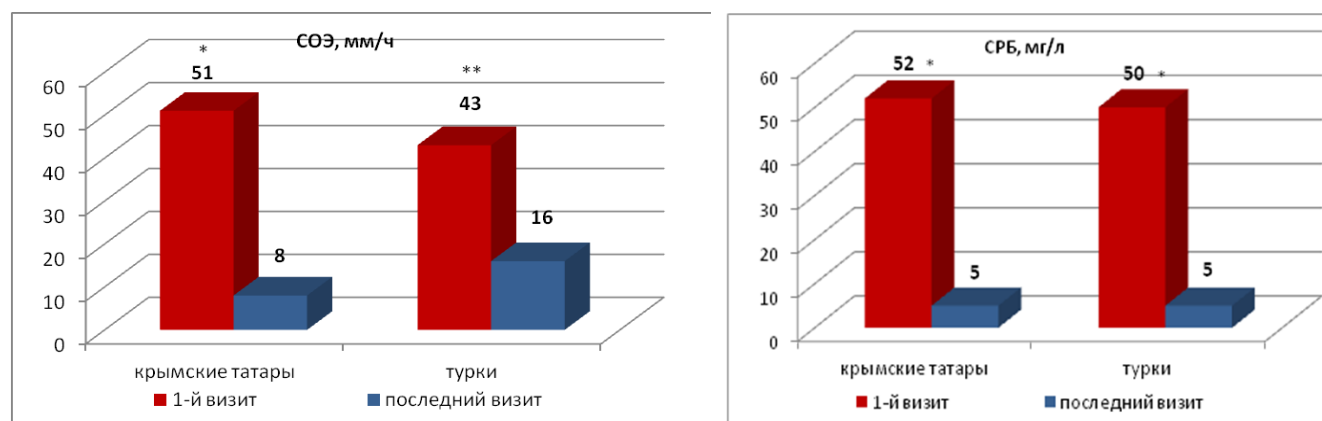
Оценивая лабораторные показатели при первом и последнем визитах, отмечалось снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в общем анализе крови до нормальных цифр, нормализация уровня гемоглобина сыворотки крови, а также купирование анемии у крымско-татарских в сравнении с турецкими пациентами с ССЛ при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

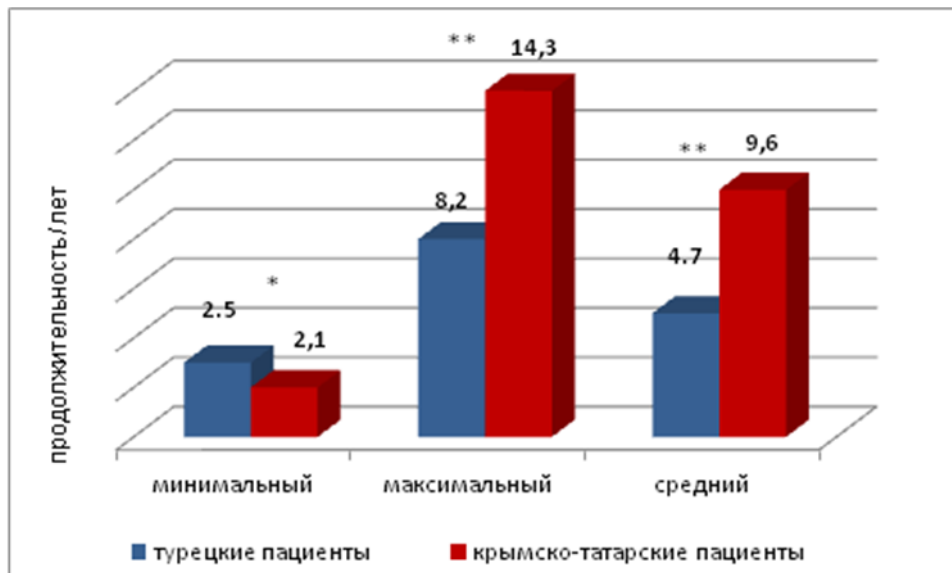
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

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).

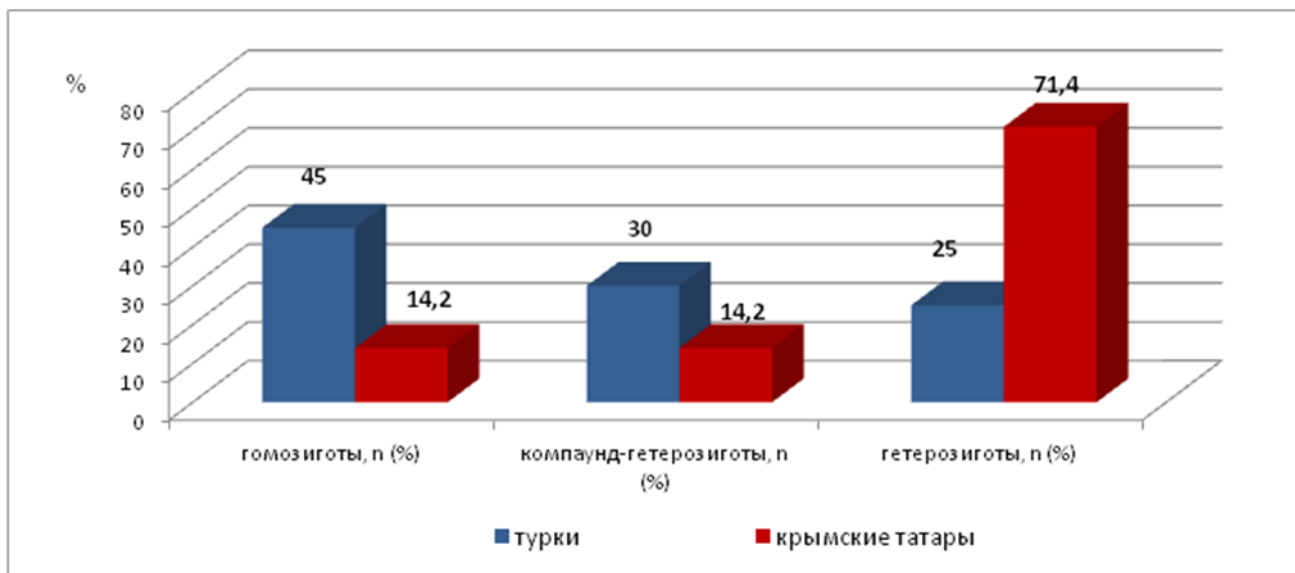
Среди 21-го пациента крымско-татарской национальности отмечалось, что 7 детей являются родственниками (из одной семьи), двое других детей (сестры) из другой семьи, что говорит о семейном характере заболевания и, отражается частотой гетерозиготных вариантов мутаций, имеющих клинические проявления.



Примечание – достоверность различий между временем (количество лет) от момента начала заболевания до момента постановки диагноза у турецких и крымско-татарских пациентов с ССЛ: * $p > 0,05$; ** $p < 0,01$

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).



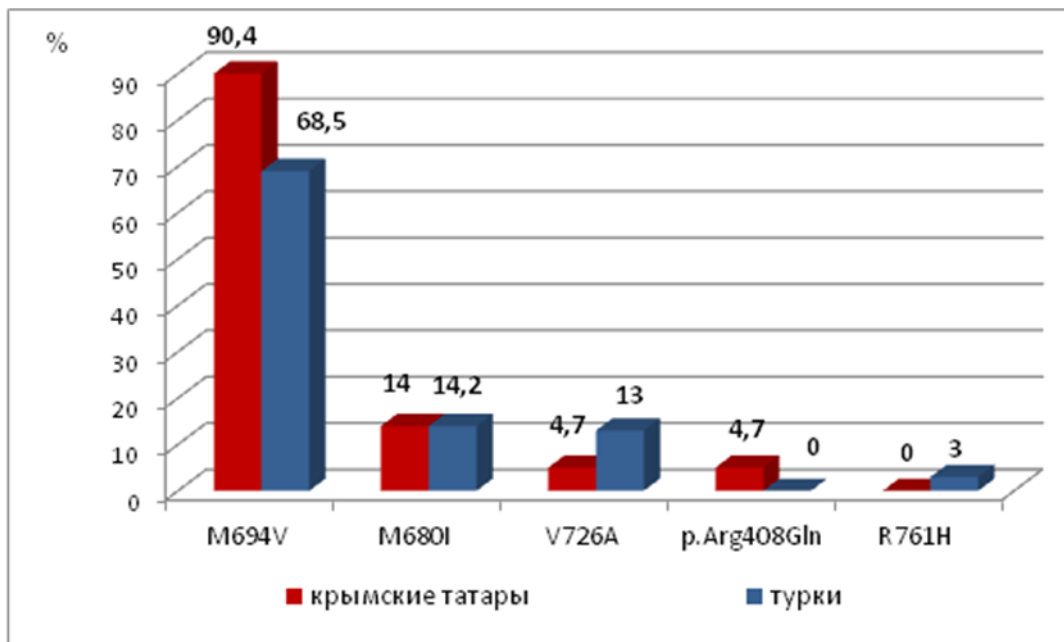
Примечание – достоверность различий патогенных вариантов гена MEFV у крымско-татарских и турецких пациентов: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

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 М694V 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: М694V – у 27-ми (68,5%) пациентов, V726A – у 5-ти (13,0%) пациентов, М6801 – у 6-ти (14,0%) пациентов, R761H – 3,0% (1 пациент); в сравнении с литературными данными: М694V – 51,0%, V726A – 2,9%, М6801 – 9,5% (Ozgocmen S, 2011, Ozturk MA, 2011) (рисунок 8). Было показано преобладание мутации в гене MEFV варианта М694V как среди турецких, так и среди крымско-татарских пациентов.

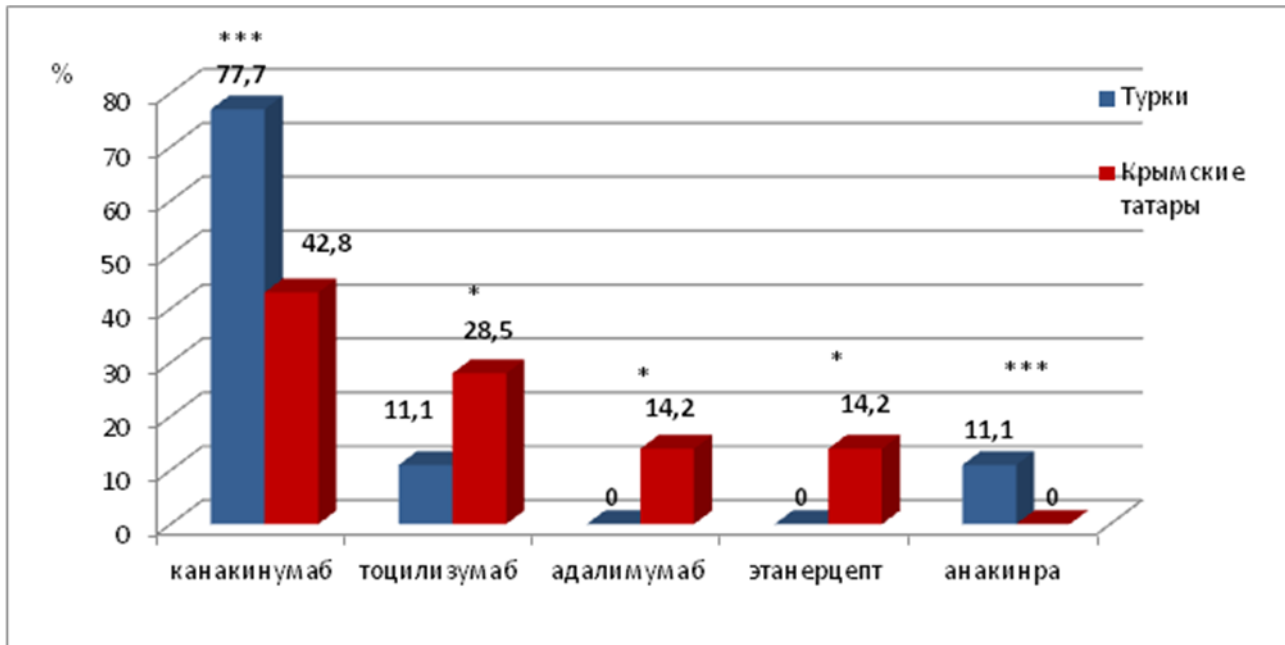


Примечание – достоверность различий патогенных вариантов гена MEFV у крымско-татарских и турецких пациентов: * $p>0,05$; *** $p<0,001$

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).



Примечания – достоверность различий между получаемой терапией ГИБП пациентами крымско-татарской и турецкой национальностей с ССЛ: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

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 визитах (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).

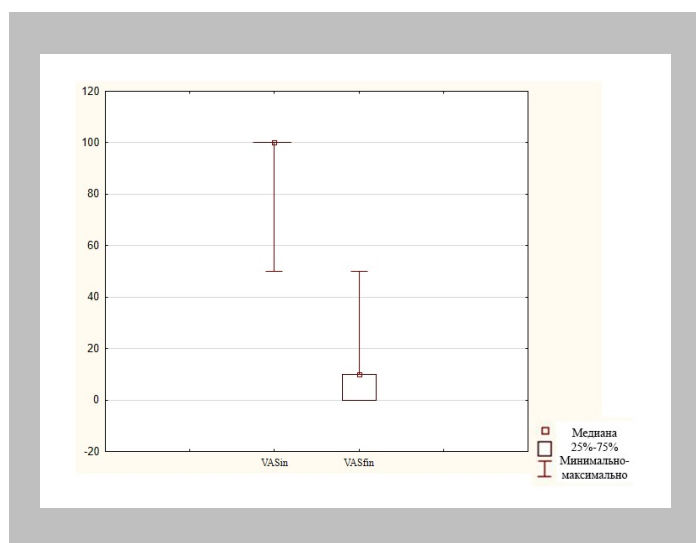


Рисунок 10 - Динамика оценки шкалы ВАШ (боли по оценке пациента)

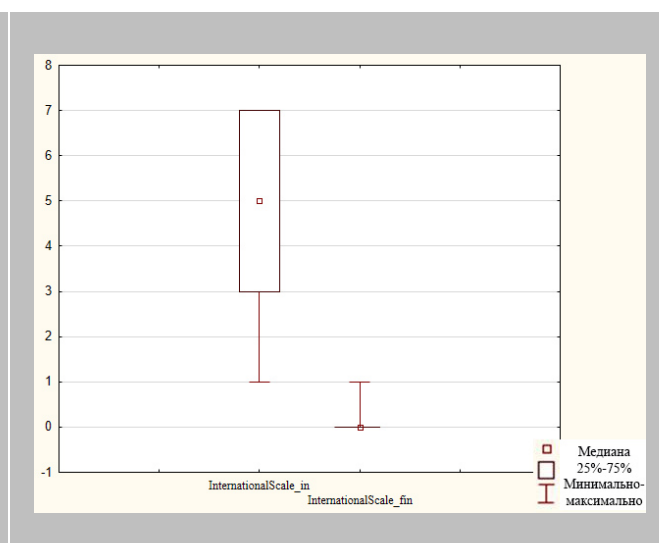


Рисунок 11 - Динамика ответа по шкале FMF50

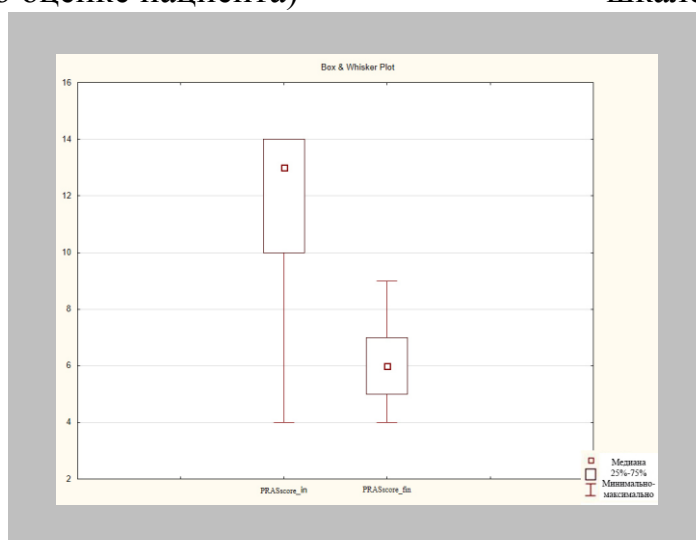


Рисунок 12 - Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по шкале Pras et al.

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). Mediana 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).

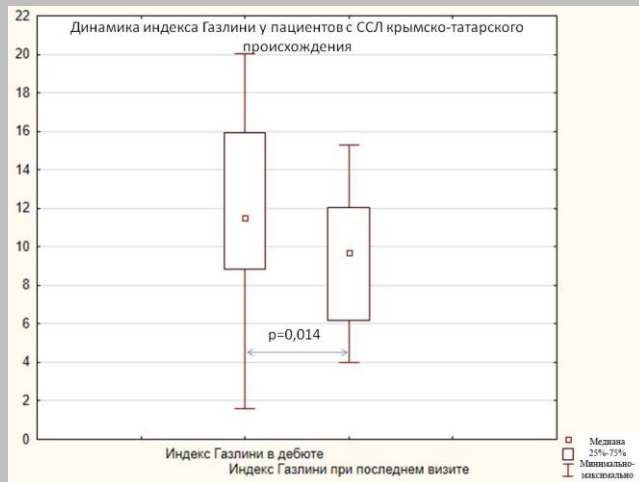


Рисунок 13 - Динамика индекса Газлини у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

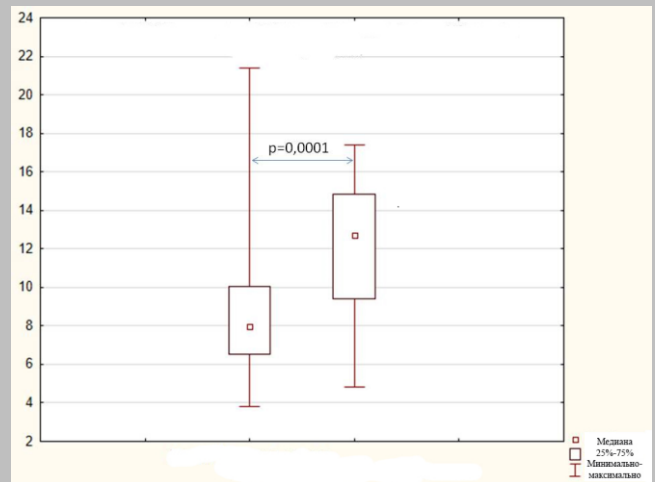


Рисунок 14 - Динамика индекса Газлини у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

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.

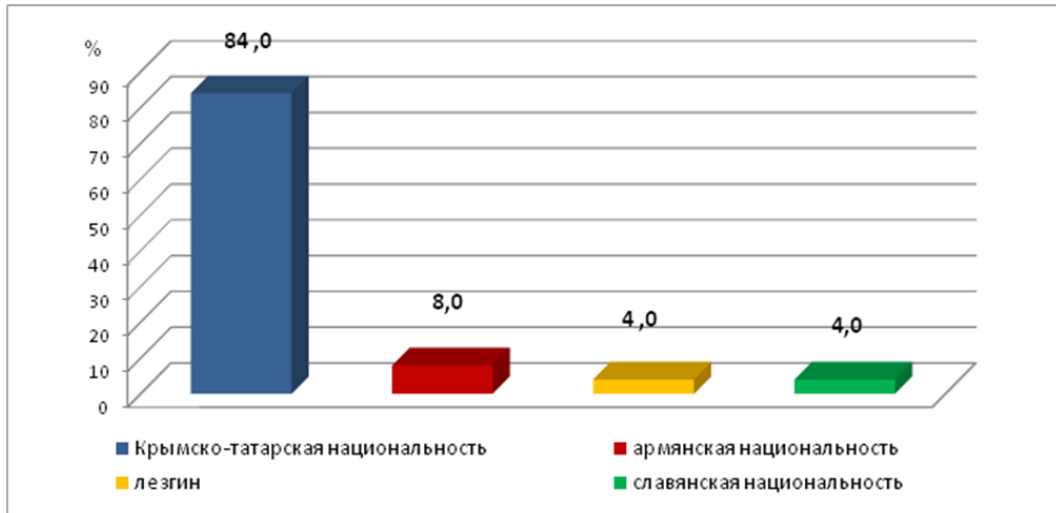


Рисунок 15 - Распределение пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму по этническим группам, согласно РОССТАТ (%)

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).

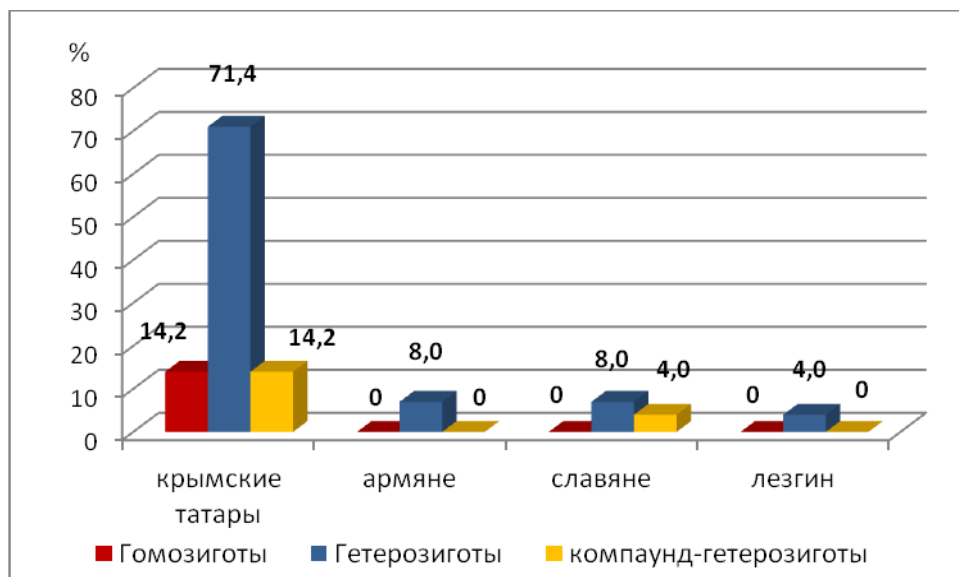


Рисунок 16 - Распределение патогенных вариантов в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой разных этнических групп в Крыму

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.

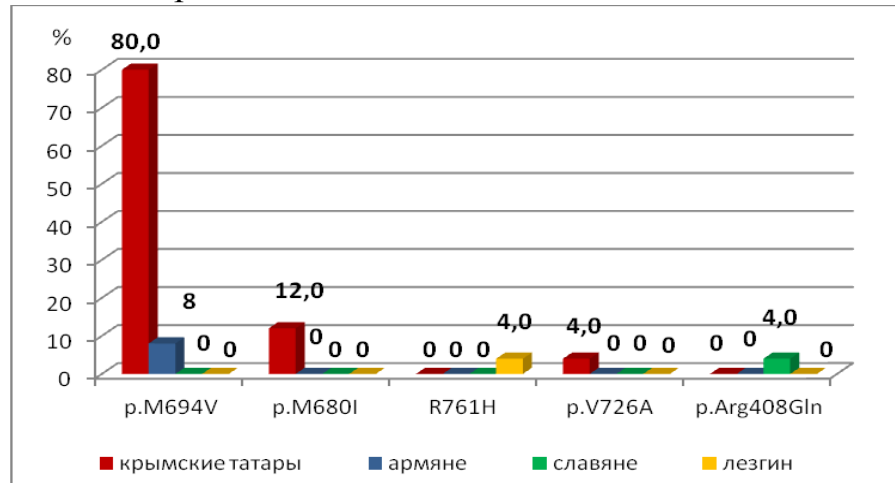


Рисунок 17 - Патогенные варианты в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой разных этнических групп в Крыму.

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).

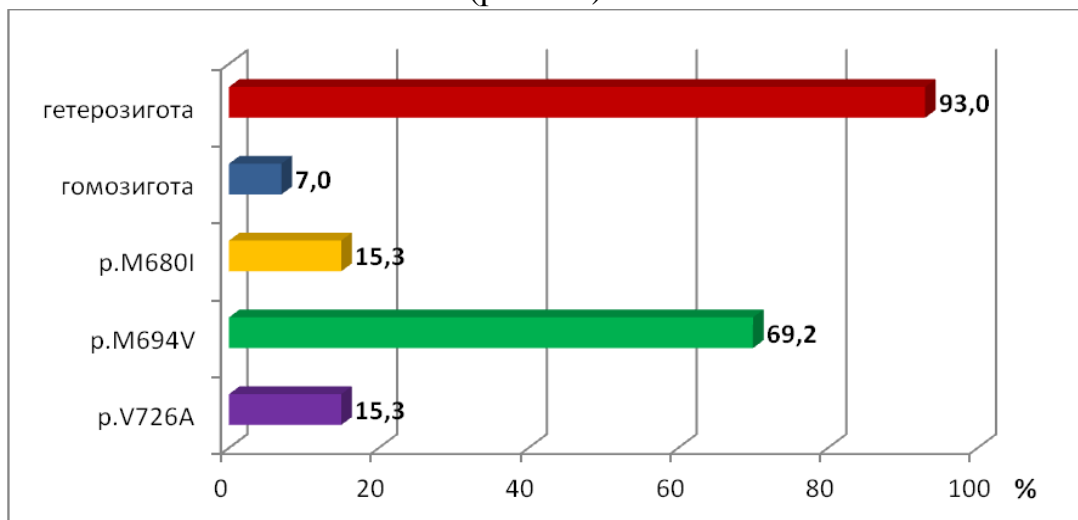


Рисунок 18 - Типы патогенных вариантов в 10-м экзоне гена MEFV среди взрослых здоровых лиц крымско-татарской национальности

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 – синдром: 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).

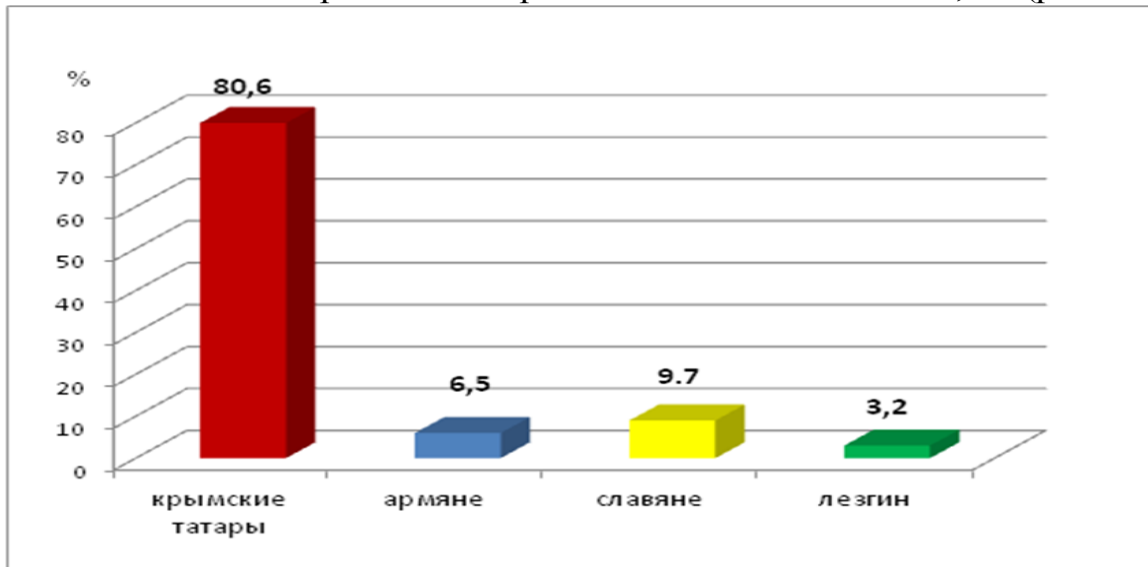


Рисунок 19 - Распределение аутовоспалительных заболеваний и синдромов в Крыму в данных этнических группах

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-тараской 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 клинко-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 и пренатальной диагностики аутовоспалительных заболеваний в практическую работу медико-генетических центров, центров планирования семьи, врачей ревматологов, иммунологов.
3. Необходимо информирование пациентов крымско-татарской национальности о существующей 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 полноэкзомного секвенирования (NGS панель).
Планируется внедрение в клиническую практику врачей общей практики, созданных клиничко-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 колхицинорезистентности и переносимости колхицина каждые 3 месяца. При наличии признаков колхицинорезистентности или непереносимости колхицина показано назначение генно-инженерной биологической терапии блокатором интерлейкина-1 β . 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-Nashomer.
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 аденозиндезаминазы 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

AB3 - аутовоспалительные заболевания

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ССЛ - семейная средиземноморская лихорадка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

CANDLE - Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis 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