

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ «В.И. ВЕРНАДСКОГО»

На правах рукописи

ЖОГОВА ОЛЬГА ВАЛЕРИЕВНА

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

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Лагунова Н.В.

Научный консультант:
д.м.н., доцент Костик М.М..

г. Симферополь - 2022г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ В ЧАСТНОСТИ	
1.1. Аутовоспалительные синдромы: клиническая характеристика.....	13
1.2. Семейная средиземноморская лихорадка. Клиническая характеристика, диагностика, лечение.....	17
1.3. Историко-этнографические особенности формирования крымско-татарского этноса, объясняющие наличие семейной средиземноморской лихорадки.....	39
Глава II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Организация исследования.....	43
2.2. Клиническое обследование контингента.....	44
2.3. Статистический анализ.....	56
Глава III. КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ	
3.1. Клиническая характеристика детей с семейной средиземноморской лихорадкой.....	58
3.2. Генетическая характеристика детей с семейной средиземноморской лихорадкой.....	75
3.3. Терапия пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, оценка эффективности терапии.....	79
3.4. Этнографические особенности полуострова Крым.....	86
3.5. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму различной национальности.....	89

3.6. Результаты генетического обследования взрослого населения крымско-татарской национальности Республики Крым.....	92
Глава IV. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ДРУГИМИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.....	94
Глава V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
Выводы.....	120
Рекомендации.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
ЛИТЕРАТУРА.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Семейная средиземноморская лихорадка – самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание с выраженной этнической предрасположенностью, заболевание наиболее распространено 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 целевым национальностям, и 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 миллионов крымских татар) – распространенность носителей мутаций среди турецкого населения составляет 10% (Ozen S, et al., 2013). В Крыму среди 2,5 миллионов человек проживает 12,5% крымских татар. В нашем исследовании проводилось изучение клинических и генетических особенностей семейной средиземноморской лихорадки в Крыму, и в частности у детей крымско-татарской национальности.

Популяция крымских татар до 2016 г., в которой был диагностирован первый случай семейной средиземноморской лихорадки, не рассматривалась, как целевая, для поиска мутаций в гене MEFV (Федоров Е.С., 2018). До 2016 г. не было данных о распространенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму.

Несмотря на неугасающий интерес к проблеме периодических лихорадок, диагностика данной патологии представляет определенные трудности, особенно на первичном этапе. Учитывая, что в странах, где данная патология

не распространена, в связи с малым количеством проживающих этнических групп, среднее время от начала дебюта до момента установления диагноза составляет 5,5 лет. В странах, где семейная средиземноморская лихорадка распространена (Армения, Израиль, Италия), среднее время от момента дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет 2,7 лет (Амарян Г.Г., 2017). Это связано с низкой осведомлённостью о данной проблеме, как пациентов, так и врачей первичного звена, и приводит к тяжелым осложнениям в виде амилоидоза и снижению качества жизни пациентов.

Первые описания клиники периодической болезни были еще в армянских летописях XII века, однако впервые описал синдромы периодической лихорадки у детей Н. Reiman (Reimann Н.А., 1948). В нашей стране описана периодическая болезнь профессором Виноградовой О.М. (1973, 1980).

Несмотря на изученность проблемы, семейная средиземноморская лихорадка среди крымских татар не была описана. Среди наших пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, с 2016 г. было выявлено около 80,0% детей крымско-татарской национальности (Федоров Е.С., 2018).

В Турции проживает около 5 миллионов крымских татар. Среди турецкого населения выявлено 10% носителей патогенных вариантов в гене MEFV (Ozen S, et al., 2013). В связи с этим, учитывая историко-этнографическое формирование крымско-татарского населения (Дюличев В.П, 2005), а также частые близкородственные браки среди крымско-татарского населения, представляют научный и практический интерес особенности клинических проявлений и генетических вариантов семейной средиземноморской лихорадки в Крыму, а также эффективность терапии, количество возможных носителей патогенных вариантов гена MEFV крымско-татарской национальности в Крыму.

Цель исследования — оптимизация диагностики и лечения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму, основанная 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.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования базируется на общих познавательных оценочных принципах, включающих выполнение двух ключевых этапов исследования – теоретического и эмпирического. Первый этап исследования заключался в поиске и анализе современных литературных данных по проблеме семейной средиземноморской лихорадки, а также методах лечения данного заболевания. Целью второго этапа было выявление клинических и генетических особенностей, а также особенностей терапии пациентов крымско-татарской национальности с семейной средиземноморской лихорадкой в сравнении с турецкими пациентами и другими этническими группами, описанными в литературе, для чего использовалась совокупность анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных,

изучалась медицинская документация за период наблюдения. Проводился объективный осмотр пациентов, исследование общего и биохимического анализов крови, молекулярно-генетическое исследование 10-го и 2-го экзонов гена MEFV. Комплексное обследование пациентов дополнялось инструментальными методами: УЗИ органов брюшной полости, доплер-УЗИ сердца, рентгенографии органов грудной клетки, при необходимости — компьютерная томография грудной клетки, УЗИ суставов, миелограмма. Выводы сделаны на основании статистической обработки данных с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

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% широко распространено среди 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 (в сравнение с турецкой этнической группой и другими этническими группами).
3. Распределение вариантов гена MEFV среди пациентов крымско-татарского происхождения отличается от других этнических групп, ранее описанных в литературе.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и объективность результатов исследования подтверждаются достаточным объемом клинического материала с использованием современных высокоинформативных методов диагностики на сертифицированном оборудовании и статистического анализа, полностью отвечающим цели и задачам. Сформулированные автором выводы и рекомендации логически вытекают из комплексной оценки полученных результатов и являются научно

обоснованными. Результаты диссертации опубликованы в рецензируемых изданиях, критические замечания отсутствуют. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на методическом совещании кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных заболеваний ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Апробация состоялась на межкафедральном заседании совместно с Проблемной комиссией по специальности «Педиатрия» ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Диссертационное исследование является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» «Эффективность лечения распространенных заболеваний у детей и взрослых на различных этапах реабилитации» - номер регистрации по темплану-№ 0108U009231, а также в клинической практике соматического отделения ГБУЗ РК РДКБ города Симферополя.

Материалы выполненной 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 - ФГБНУ 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.

Результаты проведенной работы внедрены в соматическом отделении (ревматологического, гастроэнтерологического, нефрологического, хирургического профиля) в ГБУЗ РК «РДКБ» Республики Крым, в поликлинике ГБУЗ РК «РДКБ», Детской инфекционной больнице г. Симферополя, Симферопольской городской детской клинической больнице. Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК, из них – 2 в Scopus и 8 работ в сборниках материалов научно-практических конференций, 3 из которых в международных журналах.

Личный вклад автора. Диссертационная работа выполнена на базе кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Обследование детей проводилось 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. Диссертант самостоятельно отбирала детей, поступивших в стационар и

обращавшихся в поликлинику, собирала и подготавливала биологический материал, направляла пациентов на комплексное обследование, проводила общеклиническое обследование, назначала базисную терапию и контролировала ее эффективность и переносимость. Также самостоятельно проводился сбор биологического материала (сыворотка крови) у взрослых здоровых добровольцев крымско-татарской национальности для дальнейшего генетического обследования. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, их теоретический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации. Подготовлены к печати статьи, написана и оформлена диссертационная работа.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 147 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 52 рисунками. Список литературы включает 176 источников, из них 36 отечественных и 140 иностранных публикаций.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ В ЧАСТНОСТИ

1.1. Аутовоспалительные синдромы: клиническая характеристика.

Аутовоспалительные синдромы являются группой заболеваний, характеризующихся циклической или персистирующей лихорадкой, и связаны с мутациями в генах, контролирующих работу врожденного иммунитета [131]. Эра изучения аутовоспалительных синдромов началась в 1997 г., когда группа ученых из США под руководством D. Kastner [131, 155] идентифицировала ген MEFV (MEediterranean Fever), гомозиготные мутации, вызывающие ССЛ. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако описаны случаи заболевания у пациентов, носителей гетерозиготных вариантов гена MEFV. ССЛ является наиболее часто встречающейся нозологической формой среди аутовоспалительных заболеваний и синдромов.

В основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний лежат генетически детерминированные реакции воспаления и реакции врожденного иммунитета в отличие от аутоиммунных заболеваний [25, 26, 167].

В периоды воспаления возникает активация каскада цитокиновых реакций с гиперпродукцией ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6. ССЛ характеризуется эпизодами лихорадки, сопровождающимися высыпаниями, болями в мышцах, отечностью и болезненностью в суставах, серозитами (плеврит, перикардит, асептический перитонит), эритематозными высыпаниями, высокой серологической активностью: повышение СОЭ, СРБ, SSA амилоида, лейкоцитоз, тромбоцитоз. В случаях персистирующего воспаления происходит полимеризация растворимого SSA-белка в тканях, что приводит к развитию системного АА-амилоидоза [20].

Синдром дефицита мевалонат-киназы (СДМК; синонимы: синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), мевалоновая ацидурия).

СДМК связан с мутацией в гене MVK, локализованном в коротком плече 12 хромосомы (12q24), характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и реализуется в виде сниженной активности фермента мевалонаткиназы. Заболевание клинически проявляется лихорадкой, абдоминальным синдромом с диспептическими явлениями, высыпаниями на коже, имеющими различный характер: эритематозные, уртикарные, петехиальные; афтозный стоматит, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, головная боль во время приступа, конъюнктивиты, суставной синдром, поражение почек - гломерулонефрит [25, 26].

Периодический синдром, связан с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS-синдром).

Заболевание обусловлено мутацией в гене TNFRSF1A, локализованном на длинном плече 12 хромосомы (12p13). Имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Клинически проявляется лихорадкой продолжительностью от 1 до 3-х недель. Лихорадка может быть, как единственным проявлением заболевания, так и сопровождаться моноцитарным фасциитом, мигрирующей эритематозной сыпью, панникулитом, периорбитальным отеком лилового оттенка в сочетании с гиперемией век, артралгиями, миалгиями, асептическим плевритом или перитонитом, конъюнктивитом, иридоциклитом или увеитом, болью и отеком мошонки, а также выраженной головной болью. Амилоидоз почек, как осложнение вариантов заболевания без лечения, может возникать у 10-25% пациентов [20, 25, 26].

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС).

Редкое генетически обусловленное заболевание, имеет аутосомно-доминантный тип наследования, связан с мутацией в гене криопирина, расположенном на коротком плече первой хромосомы (1q44), который кодирует белок NLRP3. В зависимости от вариантов гена и тяжести клинических проявлений делится на:

а) Семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (FCAS). Заболевание клинически проявляется мигрирующими высыпаниями на коже эритематозного или уртикарного характера, без зуда, сочетающиеся кратковременными эпизодами лихорадки (6-24 часов) в сочетании с болями в мышцах, суставах, конъюнктивитом, чаще всего провоцируемыми холодом. В момент температурного приступа отмечается повышенная воспалительная активность.

б) Синдром Макла-Уэллса (MWS). Клинически проявляется эритематозной сыпью, более выраженной, чем при FCAS, и не исчезающей более продолжительное время, суставным синдромом (артралгии, артриты крупных суставов рецидивирующего характера); рецидивирующим конъюнктивитом, эписклеритом, иридоциклитом; болями в животе; острыми головными болями во время приступа. Обычно во второй декаде жизни развивается нейросенсорная тугоухость, которая может быть у 50-70% пациентов [20, 25, 26, 28].

в) синдром CINCA/NOMID — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/мультисистемное воспалительное заболевание с дебютом в неонатальном возрасте - самая тяжелая форма КАПС. Заболевание дебютирует в первые часы/дни/недели/месяцы жизни. Лихорадка носит постоянный характер, с ознобами, уртикарной сыпью по типу крапивницы, может быть постоянной, иногда приобретает папулезный характер; выраженной головной болью с отеком зрительного нерва, повышением внутричерепного давления, выбуханием родничка с поздним закрытием (в 90% случаев встречается асептический менингит), отмечается гидроцефалия, задержка умственного развития с нарушением когнитивных функций; нейросенсорной тугоухостью, которая формируется рано; конъюнктивитом, задним увеитом или атрофией зрительного нерва; у 2/3 пациентов отмечается периодический суставной синдром от артралгий до неэрозивного артрита с поражением крупных суставов — формируется оссификация ядер эпифизов и метафизов трубчатых костей с формированием выраженной деформации;

костной дисплазией: диспропорциональность лица и тела, седловидный нос; лимфаденопатией, гепатоспленомегалией; у 25% пациентов может сформироваться амилоидоз [20, 25, 26, 28].

Синдром Маршалла или PFAPA-синдром

Наиболее частое аутовоспалительное заболевание с неизвестным механизмом развития. Генетическая природа не доказана. Чаще возникает у детей раннего возраста. Клинически проявляется периодической лихорадкой, сопровождаемой экссудативным фарингитом, афтозным стоматитом, лимфаденопатией, болями в животе, артралгиями.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO). Клинически проявляется поражением костей (боли, локальный отек) — чаще ключица, ребра, реже кости таза и трубчатые кости, позвоночник. Возможно поражение периферических суставов, лихорадка или субфебрилитет [25, 26, 34].

Пиогенные заболевания:

Пиогенный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией и акне (РАРА-синдром). Дебют заболевания в раннем детском возрасте. Обусловлен мутацией в гене PSTPIP1. Клинически проявляется рецидивирующими артритами с выявлением большого количества нейтрофилов в синовиальной жидкости, периодической лихорадкой; гангренозной пиодермией; пустулезными акне с формированием рубцовых осложнений.

Дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA – синдром)

Аутовоспалительное генетически обусловленное заболевание. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется у новорожденных пустуллезным поражением кожи, генерализованным ихтиозом, онихолизисом, гепатоспленомегалией, афтозным стоматитом, конъюнктивитом, церебральным васкулитом, прогрессирующей гипотонией и гипотрофией, отечностью и деформацией суставов и эпифизов костей, а также хроническим небактериальным остеомиелитом [26].

Гранулематозные заболевания. Синдром Блау

Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленным мутацией в гене NOD2/CARD15, расположенным на коротком плече 16 хромосомы (16q12). Возраст дебюта вариабельный - от раннего до подросткового. Клинически проявляется поражением кожи: микропапулезные высыпания (гранулемы), гранулематозный полиартрит, гранулематозным увеит [20].

Интерферонопатии. Генетически обусловленная группа гетерогенных заболеваний. Патогенез обусловлен дисрегуляцией интерферонового пути I типа. Они разделяются на PRAS1 – синдромы: синдром Накайо-Нишимура - японский аутовоспалительный синдром с липодистрофией, синдром CANDLE – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией, JMP-синдром суставных контрактур с мышечной атрофией, микроцитарной анемией и панникулит-ассоциированной липодистрофией; PRAS2 – синдромы - редкое заболевание, развивающееся вследствие гетерозиготной мутации, кодирующей созревание иммунопротеасом (POMP) [34]. SAVI-синдром (STING-ассоциированная васкулопатия) - формирование дистальной гангрены, эритематозная сыпь на лице и теле, интерстициальная пневмония, артрит или артралгия, периодическая лихорадка [34].

Заболевания мультифакториальной природы:

- болезнь Бехчета;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- юношеский артрит с системным началом (лихорадка, эритематозная сыпь на высоте лихорадки, суставной синдром, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, высокая серологическая активность, лейкоцитоз, тромбоцитоз).

1.2. Семейная средиземноморская лихорадка. Клиническая характеристика, диагностика, лечение

Ген MEFV, ответственный за развитие ССЛ расположен на коротком плече 16-ой хромосомы (Международный консорциум по ССЛ, 1997; Французский консорциум по ССЛ, 1997); большинство мутаций обнаружено в 10-м экзоне,

реже во 2, 3 или 5-м экзонах гена [42]. Ген MEFV, кодируя белок пирин, запускает каскад процессов: пирин активирует инфламмасому - внутриклеточный белковый комплекс, а тот в свою очередь — фермент каспазу (синтезируемая конвертаза ИЛ-1), который превращает неактивную форму проинтерлейкина 1 в активную - ИЛ-1 [149, 156]. Активная молекула ИЛ-1 β , взаимодействуя со своим собственным рецептором, вновь активирует каспазу через систему внутриклеточных мессенджеров, что приводит к выработке новой порции ИЛ-1 β . Впоследствии именно D. Kastner дал название феномену самоактивации воспаления - аутовоспаление, а сами заболевания, в основе которых лежат идентичные механизмы, стали называться аутовоспалительными [131, 156].

Отличительной особенностью аутовоспалительных заболеваний является отсутствие выработки аутоантител и антигенспецифических Т-лимфоцитов, как при аутоиммунных синдромах [26, 149].

Лихорадка - наиболее частый симптом ССЛ, отмечаемый почти у 90% детей и 100% взрослых [57, 66, 166]. Продолжительность приступа в большинстве случаев составляет от 24 до 72 часов, однако описаны как более короткие промежутки (< 24 часов), так и более продолжительные (до 5 суток) [177]. Больные ССЛ зачастую предчувствуют наступление приступа (плохое самочувствие, боли в животе, дискомфорт). Эпизоды лихорадки могут возникать от нескольких раз в месяц до нескольких в год (иногда реже) [177] и быть спровоцированы стрессом, интеркуррентными инфекциями, физической нагрузкой, менструациями [111].

Болевой синдром. Боль в животе, связанная с асептическим перитонитом, является вторым по частоте проявлением ССЛ, встречается у 82–96% пациентов, длится 6-48 часов [7, 87, 175] и характеризуется положительными перитонеальными симптомами. В сочетании с лихорадкой и высокой лабораторной воспалительной активностью, боль в животе у больных ССЛ ошибочно трактуется как острый аппендицит, осложненный перитонитом, и пациенты часто подвергаются излишним хирургическим манипуляциям

(лапаротомии). Абдоминальные боли с симптомами острой кишечной непроходимости, отмечаемые отдельными пациентами с ССЛ, связаны со спаечной болезнью, которая является осложнением рецидивирующих перитонитов и лапаротомий [70]. Так, по данным исследования турецкой популяции, частота излишних лапаротомий составила 29,1%, при этом некоторые пациенты были прооперированы неоднократно: 74 пациентам были выполнены 92 хирургических вмешательства [79]. Боли в грудной клетке, связанные с плевритом, возникают у 21–84% взрослых, тогда как у детей частота плевритов — не более 18%. Многие исследователи считают, что частота плевритов увеличивается с возрастом [43, 44, 65, 72, 73].

Артрит при ССЛ, как правило, протекает в форме немигрирующего моноартрита с поражением коленного, голеностопного или тазобедренного суставов [17]. Частота артрита среди больных ССЛ колеблется от 26–37% в арабских странах [81, 100, 101] до 47% - в Турции [37-39]. Наибольшая частота артритов (77,4%) описана у евреев-сефардов [159]. Различия в частоте артрита среди разных популяций объясняются уровнем распространенности высокопенетрантного патогенного варианта р.М694V, обуславливающего наиболее тяжелый фенотип ССЛ [37-39]. В выполненном турецкими учеными педиатрическом исследовании показано, что частота гомозиготного носительства р.М694V составила 36% среди пациентов с ССЛ с артритом, тогда как в общей популяции пациентов с ССЛ - 28% [43-44]. У некоторых пациентов с ССЛ имеет место хронический артрит (менее 10% от числа пациентов с суставным поражением), который представлен либо энтезит-ассоциированным, либо олигоартикулярным субтипом, как правило, не ассоциированным с носительством антигена HLA B27 [166]. В группе пациентов с ССЛ с хроническим артритом частота патогенного варианта р.М694V в гомозиготном либо гетерозиготном варианте достигает 70%, среди детей с острым артритом - 63%, в общей популяции детей с ССЛ - 54% [43, 44]. Среди взрослых пациентов с ССЛ развитие хронического артрита отмечается в 1,3% случаев, серонегативного спондилоартрита - в 2,3%, что существенно

выше, чем в общей популяции [1, 2, 3, 23, 47]. Интенсивные боли в нижних конечностях (боли напряжения) встречаются у 50–66% пациентов с ССЛ, как правило, тяжелой формы, обусловленной васкулитом [37, 38, 39, 77, 78]. Другой причиной болей в нижних конечностях, возникающих после физических нагрузок во внеприступном периоде, являются энтезопатии [77, 78]. Установлено, что пациенты с ССЛ из Израиля имели симптомы, аналогичные анкилозирующему спондилоартриту, включая энтезиты и сакроилиит. Интересно, что все пациенты были HLA B27-негативными [145].

Кожные проявления. Рожеподобные высыпания - типичные проявления ССЛ обнаруживаются, как правило, на передней поверхности голени или стопы в виде болезненных возвышающихся над уровнем кожи инфильтратов с явлениями гиперемии и локальной гипертермии. Частота таких высыпаний у больных ССЛ в разных популяциях варьирует от 3 до 46% [37, 38, 87, 100, 101]. Высыпания ассоциированы с носительством мутантного аллеля p.M694V. В частности, в исследовании, проведенном в Турции, было показано, что частота аллеля p.M694V в группе детей с ССЛ с рожеподобными высыпаниями составила 55%, тогда как в общей группе пациентов - 30% [37-39, 87, 100, 101].

Лабораторные признаки. Из лабораторных проявлений ССЛ наиболее типичными являются повышение в момент приступа уровня маркеров острой фазы воспаления, таких как СОЭ, СРБ, фибриноген, SSA. Во внеприступном периоде у большинства пациентов показатели острофазовой активности быстро снижаются и сохраняются в нормальных пределах до следующего приступа [77, 78]. Однако у 20% пациентов с ССЛ параметры активности во внеприступном периоде не снижаются, что, как правило, свидетельствует о тяжелом фенотипе, ассоциированном с наличием гомозиготного носительства мутантного аллеля p.M694V (до 50%) [46]. Именно пациенты с персистирующей лабораторной острофазовой активностью в межприступном периоде, особенно на терапии колхицином, являются группой риска по развитию АА-амилоидоза [46, 105]. По некоторым данным, повышенные значения СОЭ и СРБ в межприступном периоде отмечаются у 14 и 12% детей соответственно, при этом 56% пациентов

с персистирующей активностью были гомозиготами по патогенному варианту p.M694V [37-39]. Показано также, что повышенный уровень SSA во внеприступном периоде коррелирует с выживаемостью пациентов с ССЛ [130].

Согласно современным представлениям, ССЛ диагностируется клинически с учетом этнических особенностей и семейного анамнеза [97, 98]. Генетическое исследование необходимо только для подтверждения заболевания, но не является обязательным [80]. История разработки диагностических критериев ССЛ берет свое начало с 1967 г. [7], когда по результатам исследования 470 пациентов с ССЛ были предложены **3 обязательных критерия и 3 дополнительных** [97, 98]:

Обязательные критерии:

- 1) короткие эпизоды рецидивирующих лихорадок с разными интервалами;
- 2) боль в животе, грудной клетке, суставах, кожные высыпания, сопровождающиеся лихорадкой;
- 3) отсутствие других причин для развития данного состояния.

Дополнительные критерии:

- 1) амилоидоз, подтвержденный клинически при нефробиопсии;
- 2) аутосомно-рецессивный тип наследования;
- 3) средиземноморское происхождение пациентов, в частности евреи-сефарды или армяне.

В последующем, на основании имеющихся критериев были предложены новые версии - Tel-Hashomer и упрощенный вариант - критерии Livneh, названные по имени первого автора публикации [56, 89]. В 1998 г. руководителем исследовательской группы М. Pras [93] был предложен упрощенный вариант группы критериев с сохранением первоначального названия — Tel-Hashomer, что может вносить некоторую путаницу. Критерии Tel-Hashomer были установлены на популяции взрослых пациентов еврейской национальности и остаются пока самыми надежными диагностическими показателями ССЛ в мире [97, 109]. Позднее F. Yalcinkaya и соавторы [55, 56] разработали набор педиатрических критериев для диагностики ССЛ на основе

популяции пациентов турецкого происхождения. Группа участников, включенная в исследование, состояла только из пациентов, имеющих по 2 мутации в гене MEFV вне зависимости от клинической картины. Некоторые критерии, входящие в алгоритм Tel-Hashomer (возраст, национальность, кровное родство родителей), не учитывались, при том, что исследуемая группа была представлена детьми турецкой национальности, где доля близкородственных браков относительно велика [37, 38, 56, 72]. В настоящее время эти критерии могут быть применены только для пациентов турецкой национальности, имеющих по 2 мутации в гене MEFV [52].

При сопоставлении валидности критериев Yalcinkaya и Tel-Hashomer в смешанной группе, состоящей из 100 пациентов французского происхождения с ССЛ, и группе сравнения из 40 пациентов с периодическими лихорадками (преимущественно PFAPA) были установлены сопоставимые высокая чувствительность (100 и 99% соответственно) и низкая специфичность обеих наборов диагностических критериев (50 и 45% соответственно), однако при применении всех трех педиатрических критериев чувствительность снижалась до 77%, но специфичность повышалась до 95%. Авторы исследования считают, что высокая чувствительность важнее высокой специфичности, что ограничивает применение педиатрических критериев в других выборках пациентов с подозрением на ССЛ [109, 110].

Диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки.

Диагностические критерии ССЛ (Тель-Хашомер) [109, 110].

Большие критерии:

1. Эпизоды лихорадки+серозит (перитонит, плеврит, синовит).
2. АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания.
3. Терапевтический ответ на колхицин

Малые критерии:

1. Рецидивирующие атаки лихорадки.
2. Роже-подобная эритема на коже.

3. Наличие ССЛ среди родственников первой линии родства.

Определенный диагноз ССЛ требует наличия 2-х больших или 1 большого+2 малых критерия. Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критерия

Диагностические критерии Livneh (1997) [89].

Большие критерии:

1. рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом;
2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину;
3. хороший ответ на терапию колхицином.

Малые критерии:

1. рецидивирующие эпизоды лихорадки;
2. рожеподобная экзантема;
3. ССЛ у родственников первой линии родства.

Соответствие критериям: *определенный диагноз*: 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых. *Вероятный диагноз* - 1 большой и 1 малый критерии.

Педиатрические критерии Yalcinkaya [56]

4. лихорадка ($< 38^{\circ}\text{C}$, аксиллярная, продолжительность 6–72 часов, не менее 3-х эпизодов);
5. боли в животе (продолжительность 6–72 часов, 3 эпизодов);
6. боли в грудной клетке (продолжительность 6–72 часов, 3 эпизодов);
7. артрит (продолжительность 6–72 часов 3 эпизодов, олигоартрит);
8. наследственность по семейной средиземноморской лихорадке.

Соответствие критериям: Диагноз ССЛ может быть установлен на основании 2 критериев.

По другим данным, чувствительность и специфичность критериев Tel-Nashomer и Livneh составляют более 95 и 97% соответственно для каждого из них [89].

В 2019 г. Рабочей группой Eurofever/Printo были разработаны критерии диагностики для ССЛ.

Классификационные критерии Eurofever/Printo (2019)

Eurofever/PRINTO классификационные критерии для диагностики ССЛ [72, 73].

Большие критерии:

1. перитонит;
2. плеврит односторонний или перикардит;
3. моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы);
4. лихорадка.

Малые критерии:

1–3 - неполная атака с вовлечением одной или более локализаций. Неполной считается атака, которая носит рецидивирующий характер, сопровождается болевым синдромом и отличается от типичной (полной) атаки наличием 1–2 признаков из нижеследующих:

- 1) температура тела нормальная или ниже 38°C;
 - 2) атаки длиннее или короче, чем обычно (но не короче 6 ч и не продолжительнее 1 недели);
 - 3) нет признаков перитонита во время абдоминальной атаки;
 - 4) абдоминальная атака носит локализованный характер;
 - 5) артрит иных суставов, кроме указанных выше.
1. боли в животе;
 2. боли в грудной клетке;
 3. отечность или боль в суставах;
 4. боли напряжения в нижних конечностях;
 5. хороший ответ на терапию колхицином (хорошим ответом на терапию колхицином считается эффект, при котором отмечаются редукция количества, продолжительности и интенсивности приступов вплоть до их полного купирования; уменьшение вплоть до нормализации реактантов острой фазы).

Поддерживающие критерии:

1. семейные случаи ССЛ. Под семейным анамнезом понимается наличие аналогичных случаев заболевания среди родственников (степень родства не

уточняется). Необходимо отметить, что в оригинальном источнике не приводятся определения терминов: «хороший ответ на терапию колхицином», «семейный анамнез», «кровное родство родителей»;

2. принадлежность к соответствующей этнической группе (этническими группами риска разработчики критериев считали евреев-сефардов, арабов, армян и турок);

3. Возраст начала заболевания < 20 лет;

4–7. Характеристики атаки:

4) тяжелая, приковывающая к постели;

5) спонтанное разрешение;

6) наличие промежутков отсутствия симптомов болезни;

7) транзиторное повышение уровня хотя бы одного лабораторного маркера воспаления — количества лейкоцитов в крови, СОЭ, САА и/или фибриногена;

8. эпизоды протеинурии/гематурии;

9. непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса;

10. кровное родство родителей.

Соответствие критериям: диагноз семейной средиземноморской лихорадки может быть установлен на основании 1 большого или 2 малых критериев или 1 малого критерия и 5 поддерживающих.

Наличие подтверждающего генотипа гена MEFV (патогенный или вероятно-патогенный вариант (гомозиготный или компаунд-гетерозиготный) и, как минимум, один из следующих критериев:

- продолжительность эпизода 1-3 суток;
- артрит;
- боли в грудной клетке;
- боли в животе.

Или наличие неподтверждающего генотипа гена MEFV (мутация в компаунд-гетерозиготном состоянии, где одна мутация в гене MEFV патогенная, а вторая является вариантом неопределенного значения или оба

биаллельных варианта неопределенного значения, или одна патогенная мутация в гетерозиготном состоянии) и, как минимум два из следующих критериев:

- продолжительность эпизода 1-3 суток;
- артрит;
- боли в грудной клетке;
- боли в животе.

Сенситивность - 0,94; специфичность - 0,95; точность - 0,98.

Однако, учитывая, что не все пациенты с ССЛ соответствуют критериям Eurofiver/Printo 2019 г., были разработаны дополнительные **клинические** критерии постановки диагноза для пациентов с ССЛ.

Для постановки диагноза ССЛ необходимо, как минимум 6 из нижеперечисленных 9 критериев:

Наличие следующих признаков:

- Восточно-Средиземноморское происхождение;
- продолжительность эпизода 1-3 суток;
- артрит;
- боли в грудной клетке;
- боли в животе.

Отсутствие следующих признаков:

- афтозный стоматит;
- уртикарные высыпания;
- пятнисто-папулезные высыпания;
- болезненные лимфоузлы.

Сенситивность - 0,91, специфичность - 0,92, точность - 0,97.

Учитывая, что не все пациенты имеют этническое Восточно-Средиземноморское происхождение, практические врачи и исследователи пользуются обоими критериями, предложенными группой Eurofiver/Printo в 2019 г.

Часто проводится дифференциальная диагностика с PFAPA-синдромом у детей до 5-и лет (периодические приступы лихорадки, продолжительностью 3-5 дней, сопровождаемые афтозными стоматитами, ангинами), используются клинические классификационные критерии синдрома PFAPA и наследственных периодических лихорадок **Eurofever/PRINTO** [59].

Наличие минимум 6 из 9 критериев:

- принадлежность к Восточному Средиземноморскому этносу;
- длительность эпизодов 1–3 дня;
- боли в грудной клетке;
- боли в животе;
- артрит;
- отсутствие афтозного стоматита, уртикарной сыпи, макуло-папулезной сыпи, болезненных лимфатических узлов.

В Российской Федерации наиболее часто используется классификация ССЛ, разработанная **Арутюняном В.М., и Акопяном Г.С.** [4].

По клинической форме:

1. абдоминальная форма;
2. торакальная форма;
3. смешанная форма.

Дополнительные клинические проявления:

1. почечный синдром;
2. суставной синдром;
3. неврологический синдром;
4. эндокринопатический синдром;
5. кожный синдром.

По течению:

1. частые приступы (2 раза в месяц и более);
2. приступы умеренной частоты;
3. редкие приступы (2 раза в год и реже).

По активности процесса:

1. стадия обострения;
2. относительная ремиссия;
3. ремиссия (отсутствие приступов в течение 1 года).

Клинические фенотипы семейной средиземноморской лихорадки.

Выделяют 3 фенотипа течения ССЛ [51].

Фенотип I характеризуется явной клинической картиной заболевания, которая проявляется эпизодами лихорадки и артрита, или перитонита, плеврита или рожеподобной эритемы, или комбинацией вышеперечисленного с АА-амилоидозом. Для этой формы генетическая диагностика не является обязательной ввиду отчетливой клинической картины [51].

Фенотип II характеризуется единственным проявлением - наличием АА-амилоидоза у пациента без предшествующих симптомов ССЛ. Диагностика основана на семейном анамнезе: наличие родственников с фенотипом I или наличие мутаций в гене MEFV.

Фенотип III характеризуется бессимптомным течением заболевания при наличии не менее двух мутаций в гене MEFV и выявляется в семьях, где имеется как минимум один пациент с доказанной ССЛ. Особенность данного фенотипа заключается в полном отсутствии клинической картины заболевания при наличии высокопенетрантных мутаций [51].

По литературным данным, наиболее часто встречаемой мутацией M694V в гене MEFV среди турецкого населения (51,6%), арабского населения (38%), еврейского населения (65%), армянского населения (56%) [51].

В странах, где ССЛ широко распространена, таких как Турция, Израиль, арабские страны, ССЛ входит в круг дифференциальной диагностики любой лихорадки ребенка любого возраста, тогда как в других странах/национальностях, где данное заболевание не распространено, либо нет данных о распространении, диагностика ССЛ всегда запаздывает во времени, много случаев остается недиагностированными, как в случае с крымскими татарами. Так в Германии медиана промежутка времени от появления симптомов до постановки диагноза ССЛ в целевой популяции турок и армян,

проживающих в Германии, составляет 8,0 лет, тогда как в Турции 2,5 г. [111, 177]. В нашей выборке диагноз ССЛ устанавливался достаточно поздно, через 5,5 (2,0; 9,3) лет, что соответствует уровню стран, где ССЛ является редким заболеванием [177]. ССЛ встречается и в других популяциях, не имеющих отношения к известным таргетным популяциям. Так ССЛ была описана в Японии, Корее, Китае [70, 77, 87].

Генодиагностика семейной средиземноморской лихорадки.

Генетическое тестирование (молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру) проводится пациентам с соответствующей клинической картиной [80]. У бессимптомных пациентов (как правило, это маленькие дети, у которых мутации обнаружены при плановом обследовании в качестве сиблингов пробанда с ССЛ, либо дети с вариантом p.E148Q, или вариантами, не относящимися к пяти высокопенетрантным, указанным выше), основанием для терапии могут явиться наличие приступа ССЛ (так называемый фенотип III), персистирующая воспалительная активность или протеинурия, выявленные лабораторно [80, 97, 98]. Описаны примеры, когда пациенты, являясь гомозиготами по вариантам (всем, кроме 5 указанных выше высокопенетрантных, ответственных за развитие ССЛ), могут не иметь клинических или лабораторных проявлений заболевания, равно как и гетерозиготное носительство «высокопенетрантных» патогенных вариантов может сопровождаться клинической картиной ССЛ [59, 94, 100, 101].

Для пациентов с атипичными приступами или при наличии гетерозиготного носительства и фебрильных эпизодов целесообразным является назначение колхицина на срок 3–6 месяцев с целью оценки его влияния на характер течения заболевания (частота и выраженность приступов) [80, 97, 98]. В случае купирования эпизодов лихорадки колхицином, заболевание может быть расценено как ССЛ.

Терапия пациентов с ССЛ.

Купирование острого приступа. Для купирования острого приступа ССЛ обычно используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антипиретики [55]. Несмотря на высокую эффективность глюкокортикостероидов в купировании острого воспаления, от их применения у пациентов с ССЛ следует воздержаться, поскольку препараты обуславливают гормонозависимость, которая характеризуется укорочением межприступного промежутка [92, 93]. В настоящее время пролонгированная системная глюкокортикостероидная терапия рекомендована только для лечения такого проявления ССЛ, как интенсивные боли в нижних конечностях [141, 142, 163].

Базисная терапия ССЛ.

Основным препаратом для лечения ССЛ является колхицин. Эра применения колхицина началась с 1972 г., когда американский врач S. Goldfinger опубликовал результаты первого применения препарата у пациентов с ССЛ [82, 83, 143]. Основной механизм колхицина связан с его антимиотическим эффектом: связываясь с тубулином микротрубочек, колхицин препятствует миграции нейтрофилов в очаг воспаления, обеспечивая тем самым противовоспалительный эффект [140].

Дозы колхицина у детей зависят от возраста:

- 0,5 мг/сут — до 5 лет,
- 0,5–1,0 мг/сут — в 5–10 лет,
- 1,5 мг/сут — старше 10 лет [140].

Максимальная доза для взрослых составляет 3 мг/сут, для детей — 2 мг/сут [97, 140]. Доза колхицина может быть повышена при тяжелом течении болезни (резистентной к стандартным дозам колхицина, сопровождаемой развитием амилоидоза и других осложнений) [43, 44, 117], т. е. для колхицина характерны дозозависимые противовоспалительные характеристики [140]. Цель терапии колхицином заключается в уменьшении частоты и выраженности приступов ССЛ и уменьшении риска развития вторичного АА-амилоидоза. Частота полного, частичного ответа и резистентности к терапии колхицином

отличаются в разных исследованиях. Достижение полной ремиссии (купирование приступов и нормализация воспалительной активности на фоне терапии колхицином) отмечается у 51–68% пациентов, частичный ответ на колхицин (урежение частоты и выраженности приступов либо сохраняющаяся остаточная воспалительная активность во внеприступный период) - у 27–46% [37, 38, 141, 142]. Под резистентностью к колхицину понимается наличие более 6 типичных обострений в год или более 3 типичных обострений в течение 4–6 месяцев, либо наличие неполных обострений, когда обязательным условием является повышение уровня двух и более из 3 маркеров острой фазы (СРБ, СОЭ, SS-A) между обострениями, либо если пациент не отвечает на максимальную переносимую дозу колхицина [60, 103]. Резистентность к колхицину описывается на уровне 2,7–10% в разных исследованиях [38, 39, 72, 73, 87, 98]. Резистентность к колхицину является признаком тяжелого фенотипа заболевания, ассоциированного с носительством варианта p.M694V [38, 39, 98, 100, 101]. В исследовании, проведенном в Турции, показано, что гомозиготными носителями варианта p.M694V были 64% колхицинрезистентных детей с ССЛ, 28% - с частичным ответом и 17% пациентов, достигших полной ремиссии на колхицине [43, 44].

Безопасность лекарственной терапии ССЛ.

Одной из важных проблем резистентности к колхицину является проблема его непереносимости в высоких дозах. Основными симптомами непереносимости колхицина являются диарея, тошнота ($>1/100$), тромбоцитопения, лейкопения, стоматит, алоpecia ($<1/100$) [43]. Реже ($<1/1000$), возможно развитие холероподобного синдрома, приводящего к обезвоживанию, шоку, острой почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, эпилептическим припадкам, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, коме и смерти [145]. Большинство побочных эффектов на терапию колхицином возникает в результате применения препарата в высоких дозах. Однако токсичность может развиваться и при приеме стандартных доз у тех пациентов, которые принимают сопутствующие препараты, влияющие на

метаболизм колхицина, что особенно актуально для взрослых пациентов с коморбидными заболеваниями. В связи с этим, пациентам с ССЛ с осторожностью следует назначать макролидные антибиотики, антигипертензивные препараты из группы блокаторов кальциевых каналов, противогрибковые (кеконазол, итраконазол) и антиаритмические средства, иммунодепрессанты [140, 145]. Однако, несмотря на возможность развития побочных эффектов, колхицин считается относительно безопасным препаратом [11, 12, 53, 147, 153]. Согласно мнению экспертов, женщинам с ССЛ, планирующим беременность, а также после зачатия рекомендуется сохранять терапию колхицином, так как она снижает риски выкидышей и преждевременных родов [47, 71]. Отсутствие увеличения числа пороков развития у детей, рожденных от родителей с ССЛ, принимавших колхицин, является доказательством его безопасности, а снижение риска выкидышей и преждевременных родов, равно как и благополучные исходы таких беременностей, основанием к его приему во время беременности [47, 71].

Альтернативная биологическая терапия. В научной литературе описано множество попыток применения других иммуномодулирующих препаратов для лечения ССЛ в случаях резистентности или непереносимости колхицина. В их числе азатиоприн, ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), блокаторы ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), празозин, талидомид, интерферон- α . Из всего множества препаратов только блокаторы ИЛ-1 показали свою эффективность для терапии колхицинрезистентных форм ССЛ [125, 139]. Следует отметить тот факт, что блокаторы ФНО- α , как правило, недостаточно эффективны в качестве средства профилактики приступов у пациентов с ССЛ. Однако в случаях, когда блокаторы ФНО- α назначаются пациентам с ССЛ и хроническим артритом, они оказывают влияние не только на артрит, но и на течение ССЛ [72].

Среди блокаторов ИЛ-1 в реальной клинической практике применялись анакинра (описание клинических случаев), рилонацепт и канакинумаб (рандомизированные клинические испытания). В случаях применения

анакинры в течение 2–18 месяцев в дозе 1–2 мг/кг массы тела в день для детей и 100 мг в день для взрослых с ССЛ показано быстрое достижение фазы неактивного заболевания и купирования лабораторных проявлений болезни [125, 139]. Из 12 пациентов с тяжелой ССЛ, получавших терапию рилонацептом в дозе 2,2 мг/кг (максимально 160 мг), у 8-и существенно уменьшилась частота приступов по сравнению с группой плацебо [91]. Частота приступов ССЛ у пациентов, получавших рилонацепт, составила в среднем 0,8 в месяц по сравнению с 2 приступами в месяц в группе плацебо. Вместе с тем препарат не влиял на продолжительность приступов. Недостатками исследования являлись: маленький размер выборки, несбалансированность по полу, гетерогенность пациентов по возрасту, по показаниям к назначению рилонацепта [91].

В исследовании CLUSTER было показано, что на терапию канакинумабом (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 недели) через 16 недель ответили (купирование приступа: оценка активности заболевания врачом < 2 по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10; СРБ < 10 мг/л, SSA < 10 мг/л или снижение оценки активности заболевания, уровня СРБ и SSA $> 70\%$, а также отсутствие новых приступов) 61% пациентов (19 из 31), в группе плацебо – только 6% (2 из 32) [63]. Кроме того, врачебная оценка активности заболевания < 2 была зафиксирована у 65% пациентов, получавших канакинумаб, и только у 9% в группе плацебо. Снижение уровней СРБ < 10 мг/л и SSA < 10 мг/л было достигнуто, соответственно, у 68 и 26% пациентов, получавших канакинумаб, по сравнению с 6 и 0% в группе плацебо [63]. У взрослых пациентов с ССЛ в ответ на терапию канакинумабом в течение 12 недель (в дозе 150–300 мг на введение каждые 4 недели) наблюдалась нормализация показателей СОЭ и SSA. Кроме того, у всех пациентов отмечено сокращение частоты приступов более чем на 50%, приступы сохранялись у 56% пациентов, а развитие очередного приступа после введения последней дозы канакинумаба (150–300 мг) наступало в сроки от 31 до 78 суток (медиана 71 суток) [87]. В исследовании по применению блокаторов ИЛ-1 был аккумулирован опыт 21

центра из разных географических регионов Турции [37, 38]. В исследовании участвовали 172 пациента, средний возраст - 36 лет (от 18 до 68 лет), средний возраст дебюта ССЛ - 13 лет (диапазон 1 - 48), средняя доза колхицина - 1,7 мг/сутки (диапазон 0,5 - 4,0). Анакинру получали (96,4%) 151 пациент по 100 мг/сутки, 3,6% - по 50 - 300 мг/сут, канакинумаб - (67%) 21 по 150 мг каждые 4 недели, 24% - по 150 мг каждые 8 недель, 9% - по 150 мг каждые 12 недель. Продолжительность терапии блокаторами ИЛ-1 была не менее 6 месяцев, основания для ее применения - резистентность к колхицину (у 84%) и амилоидоз (у 12%). За время наблюдения (диапазон 6–98 месяцев, в среднем 20 месяцев) частота атак ССЛ снизилась в среднем с 16,8 до 2,4 в год ($p < 0,001$); 42% пациентов, резистентных к колхицину, не имели атак. У 7 пациентов в последующем была произведена замена на канакинумаб в дозе 150 мг каждые 4 недели, у 2 пациентов доза была повышена до 300 мг каждые 4 недели по причине лейкопении, инъекционных реакций и неэффективности. Продолжительность наблюдения составила от 3 до 58 месяцев (медиана 16 месяцев) [109]. Существенно снизились сывороточные уровни СРБ - в среднем с 49,4 (min-max 0 - 220) до 9,3 (0 - 110) мг/л, уровни СОЭ - с 43,2 (2 - 129) до 18,7 (0 - 154) мм/час, суточная экскреция белка - с 5,5 до 3,6 г/сутки [20, 21, 37, 38]. У 17 пациентов с колхицинрезистентной ССЛ и доказанным АА-амилоидозом с поражением почек терапия блокаторами ИЛ-1 сопровождалась существенным снижением уровней СОЭ и СРБ и их нормализацией у 12 человек; суточная экскреция белка снизилась с 1606 до 519 мг/сутки ($p = 0,008$). Все пациенты исходно получали анакинру в дозе 100 мг/сутки, а в случае проведения заместительной почечной терапии (гемодиализа или перитонеального диализа) - по 100 мг через сутки. Еще в одном исследовании ($n = 14$, из них трое в возрасте 13 лет) было показано, что в реальной клинической практике на фоне терапии канакинумабом (в дозе от 150 мг каждые 4 недели до 150 мг каждые 8 недель) была достигнута быстрая и стойкая ремиссия заболевания - как клиническая (у 79% пациентов через 2

месяца лечения), так и лабораторная (у 92% пациентов после 3 месяцев лечения) [14, 20, 104].

Рекомендации Европейской противоревматической лиги по ведению пациентов с ССЛ (Eular 2016) [36, 94]:

1. В идеале диагностика и стартовая терапия больных ССЛ должны осуществляться врачом, имеющим опыт ведения пациентов с ССЛ.
2. Главенствующая цель терапии ССЛ - это достижение полного контроля над приступами ССЛ и минимизация субклинического воспаления (целевые значения СРБ <10 мг/л, САА <10 мг/л).
3. Терапия колхицином должна быть начата сразу после установления клинического диагноза ССЛ.
4. Колхицин назначается одно- или двукратно в сутки в зависимости от переносимости и комплаентности пациента.
5. Сохранение атак или субклинического воспаления является показанием к увеличению дозы колхицина.
6. Комплаентные пациенты, не отвечающие на максимально переносимую дозу колхицина, должны рассматриваться как колхицинрезистентные. Этим пациентам показано назначение альтернативной биологической терапии.
7. Лечение ССЛ должно быть интенсифицировано в случае наличия АА-амилоидоза с применением максимально переносимых доз колхицина в комбинации с биологическими препаратами.
8. Физический или эмоциональный стресс может спровоцировать приступ ССЛ, что может быть основанием для ситуационного (временного) повышения дозы колхицина.
9. Эффективность, токсичность и комплаентность терапии у пациентов с ССЛ необходимо мониторировать каждые 6 месяцев.
10. У пациентов, получающих терапию колхицином, необходимо контролировать уровень печеночных ферментов. При повышении уровня более чем в 2 раза от верхней границы нормы доза колхицина должна быть уменьшена, а причина гиперферментемии должна быть уточнена.

11. У пациентов с хронической почечной недостаточностью риск развития побочных эффектов выше, в связи с чем, необходим тщательный контроль таких эффектов, в особенности контроль уровня креатинфосфокиназы. При развитии побочных эффектов доза колхицина должна быть уменьшена.
12. Токсические эффекты колхицина являются весьма серьезными нежелательными явлениями: необходимо помнить о них и предупреждать их.
13. При развитии приступа ССЛ всегда необходимо помнить и о других возможных причинах. В момент приступа необходимо продолжать текущую дозу колхицина и добавлять нестероидные противовоспалительные препараты.
14. Колхицин не следует отменять перед зачатием, во время беременности и кормления грудью. Текущие рекомендации не поддерживают необходимость проведения амниоцентеза.
15. В целом лицам мужского пола нет необходимости отменять колхицин перед зачатием, за исключением случаев азооспермии или олигоспермии, связанных с колхицином. В этих случаях возможны временное снижение дозы или временная отмена колхицина. При необходимости возможно кратковременное (на 3 месяца) назначение блокаторов ИЛ-1 на время восстановления сперматогенеза. После зачатия возможен возврат к терапии колхицином.
16. Хронический артрит у пациентов с ССЛ может требовать дополнительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов, болезнь-модифицирующих или генно-инженерных биологических препаратов.
17. В случаях выраженной фебрильной миалгии необходимо применение глюкокортикостероидов для купирования данного состояния; НПВП и блокаторы ИЛ-1 могут дополнительно быть использованы для лечения выраженной фебрильной миалгии.
18. Если пациент находится в клинικο-лабораторной ремиссии: отсутствие приступов ССЛ и повышения маркеров острой фазы в течение >5 лет после консультации специалиста в терапии ССЛ может рассматриваться как возможность уменьшения дозы колхицина при условии последующего длительного и тщательного наблюдения. Рекомендуется снижение дозы

колхицина не более чем на 0,5 мг не чаще чем 1 раз в 6 месяцев при условии клинического и лабораторного контроля каждые 6 месяцев.

Таким образом, согласно рекомендациям EULAR [141, 142], блокада рецепторов ИЛ-1 считается «перспективным вариантом терапии второй линии» для пациентов:

- с устойчивостью к колхицину: 1 обострения в месяц, несмотря на лечение колхицином в максимальной переносимой дозе длительностью не менее 6 месяцев, но только после проверки приверженности к лечению;
- «плохо переносящих даже нечастые обострения или имеющих признаки значимого стойкого субклинического воспаления», то есть с риском, а также семейным анамнезом по развитию амилоидоза;
- с непереносимостью колхицина.

В рекомендациях EULAR отмечено также, что блокада рецепторов ИЛ-1 играет особенно важную роль в лечении пациентов с семейным анамнезом АА-амилоидоза [141].

Осложнения ССЛ

Наиболее частым осложнением ССЛ является микроцитарная анемия, связанная с персистирующим хроническим воспалением. Частота анемии, по данным разных исследований, встречалась у 53% пациентов [119], которым впервые диагностировали ССЛ, у 31% пациентов, которые находились на терапии колхицином [119]; у 6% детей анемия носила персистирующий хронический характер [37-39]. У 48% детей с персистирующей анемией была выявлена мутация p.M694V в гомозиготном состоянии [37-39, 119]. В числе осложнений ССЛ следует отметить развитие спленомегалии (у 10–60%) [7, 8, 14, 85], задержки роста у детей [51], снижение минеральной плотности костной ткани (у 22 - 30%) [51, 158]. У взрослых пациентов отмечаются снижение качества жизни, депрессия и расстройство психики, а также бесплодие или преждевременные роды у женщин, повышенный риск развития сердечных заболеваний и АА-амилоидоза [51]. Основными причинами infertility считают влияние колхицина на подвижность сперматозоидов у мужчин, у

женщин - на подвижность реснитчатого эпителия маточных труб. С бесплодием у женщин связывают высокую воспалительную активность заболевания, опосредованно влияющую на гормональный фон, а также спаечную болезнь вследствие рецидивирующих перитонитов [47, 70, 71]. Воспалительная активность также является причиной невынашивания беременности и преждевременных родов [119, 120].

Самым опасным осложнением ССЛ, влияющим как на качество жизни, так и на ее продолжительность, является АА-амилоидоз [22]. В исследовании 470 пациентов из Израиля амилоидоз разной локализации был зафиксирован в 26,9% случаев [159]. Наиболее серьезным вариантом является амилоидоз с почечным поражением. В популяционном исследовании, выполненном в Турции, было установлено, что АА-амилоидоз почек развивался у 12,9% пациентов с ССЛ. Основными факторами риска, помимо высокопенетрантной мутации M694V, были более поздний возраст постановки диагноза ССЛ и наличие амилоидоза у родственников (отношение шансов 4,54; $p = 0,001$) [38, 39].

Прогноз ССЛ

Прогноз ССЛ является относительно благоприятным, особенно в случаях наличия низкопенетрантных вариантов гена MEFV, при отсутствии гомозиготного варианта M694V, в случае хорошего ответа на лечение и отсутствии непереносимости колхицина. При наличии тяжелого течения ССЛ, непереносимости или резистентности к колхицину у пациента существенно страдает качество жизни [51], имеются также высокий риск развития амилоидоза [38, 39, 159], необходимость в проведении гемодиализа и трансплантации, что существенно влияет на продолжительность жизни [27, 38, 39, 159]. Применение современных генно-инженерных биологических препаратов позволяет улучшить качество жизни, а также прогноз пациентов с тяжелым течением ССЛ.

Семейная средиземноморская лихорадка является сравнительно редким заболеванием и должна быть включена в круг дифференциальной диагностики

периодических лихорадок у детей, особенно у пациентов определенной этнической принадлежности (в которых распространены высокопатогенные варианты гена MEFV). Диагностика ССЛ остается преимущественно клинической, генетические исследования имеют подтверждающее значение. Основой терапии пациентов с ССЛ является колхицин. В случаях резистентности или непереносимости колхицина препаратами выбора являются блокаторы ИЛ-1 [21].

ССЛ является самым распространенным в мире вариантом аутовоспалительного синдрома и относится к группе периодических (циклических) лихорадок. ССЛ характеризуется самостоятельно проходящими эпизодами лихорадки, серозита и артрита [21]. Заболевание имеет четкую этническую предрасположенность: главными носителями данных патогенных вариантов в мире являются турки, евреи, а также коренные жители стран средиземноморского региона (Южная Европа, Северная Африка, Ближний Восток, страны Закавказья) [165]. В Российской Федерации наиболее часто ССЛ встречается среди лиц армянской и азербайджанской национальностей [124].

В большинстве случаев клинические проявления ССЛ связаны с пятью наиболее частыми патогенными высокопенетрантными вариантами гена MEFV (p.M694V, p. E148Q, p.M680I, p. V726A, p.M694I), которые в общей сложности встречаются у 70–80% пациентов [169, 173].

1.3. Историко-этнографические особенности формирования крымско-татарского этноса, объясняющие наличие семейной средиземноморской лихорадки

Крымские татары являются наиболее многочисленной этнической группой в Крыму, в которой встречается ССЛ. Ниже представлен исторический анализ формирования этноса крымских татар на полуострове Крым, описывающая смешение данных народностей, которые, возможно, являлись носителями гена MEFV [10, 29].

Наиболее древними народностями, населявшими Крым, были тавры. Таврами греки-эллины называли племена, населявшие горно-предгорную часть полуострова и все южное побережье, затем появились на полуострове киммерийцы - это наименование воинственных кочевых племен, населявших в X-VII вв. до н. э. В III в. Крым назывался Скифским государством, оно пало под ударами сармат, а затем готов и гуннов. Оставшаяся часть скифов смешалась с таврами, сарматами и готами. Аланы - одно из крупных сарматских кочевых племен, которые начали проникать в Крым во II веке. В раннем средневековье, наряду с готами, формируют этническую общность «готоаланы». В течение IV - V вв. в Крым неоднократно вторгались гунны. Среди них были разные племена - тюркские, угорские, болгарские. В V-IX вв. в юго-восточном и юго-западном Крыму из потомков античных греков, тавроскифов, готоалан, части тюрок формируется новый этнос, впоследствии получивший название «крымские греки» и формируют византийский этнос Крыма. В раннем средневековье, наряду с готами, формируют этническую общность «готоаланы». Хазары - собирательное название разных народностей тюркского (тюрко-болгары, гунны и др.) и нетюркского (мадьяры и др.) происхождения. К VII в. образовалось государство - Хазарский каганат, объединившее несколько народов. В конце VII в. хазары вторглись в Крым, захватив его южную часть. В Крыму хазары смешались с местным населением. В IX по X веках сформировалась Киевская Русь (славянский этнос). В X веке Крым постоянно подвергался набегам печенегов (тюркоязычных кочевников) и половцев (кипчаки, команы) - тюркоязычный кочевой народ. Впоследствии половцы практически слились с пришлыми татаро-монголами и стали этнической основой будущего крымско-татарского этноса, т. к. численно преобладали над ордынцами и были относительно оседлым населением полуострова. Армяне переселяются в Крым в XI-XIII вв., спасаясь от набегов турок-сельджуков и арабов. В Крыму в XII веке появляются венецианские купцы, которые впоследствии осели, а генуэзские - в XIII-м и постепенно вытеснили венецианцев. В дальнейшем до XIX века Крым подвергалось набегам татаро-монгольских орд (ордынцы -

исторический термин). Среди них были монголы, тюрки и другие, покоренные монголами племена. В 1475 г. В Крым вторглись турки-османы. Со временем, турки перемешались с местным населением, и стали одной из этнических групп крымско-татарского народа и получили название «южнобережные татары». Древние евреи в Крыму появляются ещё с начала нашей эры. Одна из народностей, имеющих происхождение от потомков евреев - крымчаки (тюркоязычная малочисленная народность, сформировавшаяся к XVIII в., исповедующая иудаизм).

Процесс формирования этноса, который впоследствии получил название «крымские татары», был долгим, сложным и многоплановым. В его формировании приняли участие тюркоязычные (потомки тюрок, печенегов, половцев, ордынцев и др.) и нетюркоязычные народы (потомки готоалан, греков, армян и др.). Крымские татары стали основным населением Крымского ханства с XV по XVIII в. Среди них можно выделить три субэтнических группы. «Горные татары» расселялись в горной и предгорной частях полуострова. Их этническое ядро в основном сложилось к XVI в. из потомков ордынцев, кипчаков и крымских греков, принявших ислам. Этническая группа «южнобережных татар» сформировалась позднее на землях, подвластных турецкому султану. Их этническую основу составили потомки местного христианского населения (готоалан, греков, итальянцев и др.), которые проживали на этих землях и принявшие ислам, а также потомки переселенцев из Малой Азии. В степном Крыму, Причерноморье и Присивашье кочевали ногайцы, которые имели, в основном, тюркские (кипчакские) и монгольские корни. Позднее они влились в крымско-татарский этнос. Их стали называть «степные татары» [10].

Поскольку крымские татары не заявлены в литературе, как целевая этническая группа ССЛ, это приводило долгое время к отсутствию правильного диагноза и поздней постановке диагноза, поскольку врачи не рассматривали сам факт существования ССЛ у пациентов крымско-татарской национальности. Нами был проведен исторический анализ возможного попадания мутантных

аллелей гена FMF в популяцию крымских татар. Учитывая пути миграции населения в древние времена, а также факт наибольшей распространенности ССЛ среди арабов, турок и евреев, можно предположить, что заболевание пришло в средиземноморский регион со стороны Ближнего Востока, в особенности его распространению способствовала миграция евреев-сефардов и турок вдоль побережья Средиземного моря (Северная Африка и Южная Европа). Как видно из вышеизложенных исторических данных, в формировании этноса крымских татар принимали участие многие средиземноморские народы. Крымские татары, как этническая группа носителей средиземноморской лихорадки ранее не описывалась.

Учитывая все вышеизложенное, необходимо изучение распространенности, генетических вариантов, а также клинических особенностей ССЛ среди крымско-татарского населения в Крыму в сравнении с другими этническими группами.

Глава II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Настоящая работа выполнена на базе следующих учреждений:

Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского (заведующая кафедрой: д.м.н., профессор Лагунова Н. В.).

Республиканская детская клиническая больница г. Симферополя (главный врач – к.м.н., Олейник А. В.).

Детская клиника ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и педиатрическое отделение №3 (д.м.н., доцент Костик М. М.).

ФГАУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой (к.м.н., доцент Никишина И.П., д.м.н., профессор Салугина С.О.);

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (к.м.н., доцент Козлова А.Л.);

Кафедра общей и молекулярной генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (заведующий кафедрой, член.-корр., профессор Имянитов Е.Н., к.м.н., доцент Суспицын Е.Н.);

Госпиталь университета Hacetepe, Анкара, Турция (Ummusen Akca Kaaya, Erdal Sag, Yelda Bilginer, Seza Ozen).

Этическая экспертиза была проведена комитетом по этике КФУ им. В.И. Вернадского (протокол №7 от 06.05.2020 г.), работа соответствует всем требованиям морально-этических норм в соответствии с российскими и международными морально-этическими нормами и положениями, а также Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей, занимающихся исследованиями с участием людей» (1864 г., с изменениями от 2013 г.), Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (ЕТ8-164, 1997 г.), Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005 г.), Международной конференции по согласованию «Руководство по качественной клинической практике» (1996

г.), Международному кодексу медицинской этики (1983 г.), «Практическое руководство для Независимых комитетов по вопросам этики в медицинских исследованиях на человеке», Royal College of Physicians of London, издание биомедицинских исследований, ВОЗ (2000 г.), законодательству Российской Федерации: ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и др.

Пациенты, а также их законные представители подписывали информированные согласия. Все данные пациентов были анонимизированы. Все фотографии пациентов публиковались после подписания пациентами, либо их законными представителями, отдельных информированных согласий.

2.2. Клиническое обследование контингента

Дизайн исследования: 31 ребенок в Крыму (из них: 25 пациентов с ССЛ - 21 пациент крымско-татарской национальности, 4 ребенка - других этнических групп, 6 детей с редкими аутовоспалительными заболеваниями), 40 детей - турецкой национальности с ССЛ, 128 взрослых здоровых добровольцев крымско-татарской национальности.

1) Дети с ССЛ крымско-татарской национальности (21 пациент)

Критериями включения являлись: детский возраст (до 18 лет), крымско-татарская национальность (по самоопределению обоих родителей), диагноз ССЛ, установленный согласно критериям Eurofever/Printo, 2019 (периодическая лихорадка, сопровождаемая артритом, артралгиями, эритематозными высыпаниями, болями в животе и грудной клетке, высокой серологической активностью), обнаружение высокопенетрантных вариантов во 2-м и 10-м экзонах гена MEFV [14].

Критериями исключения являлись: принадлежность к другой этнической группе (или крымско-татарская национальность только у одного из родителей), при клиническом соответствии критериям Eurofever/Printo, 2019 – отсутствие патогенного варианта в гене MEFV.

Критериями невключения являлись: возраст пациента более 18 лет, наличие критерия исключения, согласно Eurofever/Printo 2019.

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.

Пациенты, получавшие стационарное лечение (20 пациентов), при первой госпитализации проходили следующие исследования:

- лабораторные: СОЭ, СРБ, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, посев крови на высоте лихорадки трижды, посев мочи, посев из зева и носа, ИФА к герпес вирусам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барр, гепатитам В, С, RW, ВИЧ, хламидиям, микоплазмам, бруцеллезу, йерсиниозу, шигеллезу, сальмонеллезу, токсоплазмозу, глистным инвазиям; маркеры аутоиммунных заболеваний: АНА, HLA B27 сыворотки крови, АТ к двуспиральной ДНК;

- инструментальные: компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое и рентгенографическое исследование суставов, магнитно-резонансная терапия суставов - при необходимости;

- консультации ЛОР-врача, офтальмолога, гинеколога, консультация фтизиатра (реакция Манту и диаскин-тест, при необходимости компьютерная томография органов грудной клетки) – для исключения генеза лихорадки, обусловленной инфекционной природой; гематолога (при необходимости биопсия костного мозга и/или трепанобиопсия, компьютерная томография

органов брюшной полости) для исключения гемобластоza, при необходимости консультация хирурга – при остром абдоминальном синдроме;

- молекулярно-генетическое обследование «горячих точек» 10-го экзона гена MEFV (при необходимости 2-го экзона) проводилось всем пациентам - (таргетное NGS секвенирование, панель «Первичные иммунодефициты»), проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России Научная лаборатория молекулярной онкологии. Время наблюдения составило 4 года. Характеристика крымско-татарских пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Характеристика крымско-татарских пациентов с ССЛ, включенных в исследование

Признак	Результат; n=21 (%) (mediana, min; max)
Пол, мужской, n (%)	7 (33,3)
Пол, женский, n (%)	14 (66,6)
Возраст включения в исследование, г.	11,3 (1,2; 17,5)
Возраст дебюта, г.	2,0 (0,3; 4,9)
Возраст установления ССЛ, г.	9,2 (1,5; 17,0)
Время до установления диагноза ССЛ, г.	4,6 (1,5; 17,0)
Дети от близкородственного брака, n (%)	7 (33,3)
Масса тела пациентов, кг	41,0 (12,2; 90,2)
Системный амилоидоз, n (%)	0 (0)

Распределение по полу пациентов: мальчиков – 7, девочек – 14. Средний возраст дебюта заболевания составил 2 года. Возраст дебюта младше 2-х лет составил - 44,0%, с дебютом младше 5 лет – 55,0%.

У пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности от момента появления симптомов до установления диагноза установлен большой временной промежуток.

С момента установления диагноза во время исследования (4 года) все пациенты получали терапию колхицином в возрастных дозировках, у 2-х имели место признаки непереносимости (тошнота, боли в животе, диарейный синдром), что приводило к снижению принимаемой дозы колхицина и пропускам терапии, у 4 пациентов был неполный ответ на колхицин. Невозможность надежно контролировать заболевание послужило поводом к назначению генно-инженерной биологической терапии (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Терапия пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности

Терапия	Количество пациентов (n; %), (mediana, min/ max)
- колхицин, n (%)	21 (100,0)
- средняя доза, мг	1,5 (1,0; 1,5)
- средняя доза, мг/кг	0,035 (0,02; 0,05)
Генно-инженерная биологическая терапия	
- канакинумаб, n (%)	3 (14,28)
- тоцилизумаб, n (%)	2 (9,52)
- адалимумаб, n (%)	1 (4,76)
- этанарцепт, n (%)	1 (4,76)
Резистентность к колхицину, n (%)	4 (19,04)
Непереносимость колхицина, n (%)	2 (9,52)

Все пациенты с диагнозом ССЛ получали терапию колхицином (100.0%), средняя доза составила 1,5 мг/сутки – 0.035 мг/кг. Резистентность к колхицинотерапии отмечалась у 4-х (19.04%) пациентов, непереносимость - у 2-х (9.52%) пациентов (диспептические расстройства, токсический гепатит). Данным пациентам была снижена доза или временно отменена терапия колхицином и назначена терапия генно-инженерными препаратами (ГИБП). Терапия ГИБП назначена 7-ми пациентам. Из них: канакинумабом – 3-м пациентам (14,28%), тоцилизумабом – у 2-м пациентам (9,52%), 2-м пациентам

блокаторами ФНО- α : адалимумабом – 1-му пациенту (4,76%), этанерцептом – 1-му пациенту (4,76%). Все пациенты, которым была инициирована терапия ГИБП, получали ее в сочетании с колхицином. Пациенты, у которых к колхицинотерапии была присоединена терапия адалимумабом и этанерцептом, имели сопутствующий диагноз ювенильного идопатического артрита.

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: 1 ребенок с интерферопатией – SAVI синдром, 1 ребенок с синдромом CANDLE, 1 ребенок с DADA2 синдромом, 1 ребенок с дефицитом мевалонат-киназы, 1 ребенок с системной формой ЮИА, 1 ребенок с суставной формой ЮИА (анкилозирующий спондилоартрит) и ССЛ. Всем детям было проведено молекулярно-генетическое исследование NGS-панель (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Медико-генетический Научный Центр им. Академика Н.П. Бочкова»). Также проведена дифференциальная диагностика периодических лихорадок с редкими аутовоспалительными заболеваниями (приведены клинические примеры ССЛ и редких аутовоспалительных заболеваний) у детей в Крыму.

2) Взрослые 128 человек (старше 18 лет).

Критерии включения: возраст старше 18 лет, крымско-татарская национальность (по самоопределению), отсутствие жалоб на периодическую лихорадку на момент обследования и в анамнезе.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, крымско-татарская национальность у одного из родителей исследуемого, наличие жалоб на периодическую лихорадку, сопровождаемую рожеподобными высыпаниями или суставным синдромом на момент обследования или в анамнезе.

Всем исследуемым было проведено скрининговое исследование по выявлению носительства патогенных вариантов гена MEFV (проводилось в

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России Научная лаборатория молекулярной онкологии) у 128 человек добровольцев крымско-татарской национальности, считающие себя здоровыми, без признаков лихорадки из 25 районов Крыма и г. Севастополя (по 4-5 человек из каждого района и города). Крымско-татарская национальность определялась по самоопределению человека к данной национальности.

3) Дети с ССЛ турецкой национальности (предоставленная медицинская документация 40 пациентов) госпиталя университета Насетере, Анкара, Турция. Характеристика турецких пациентов с ССЛ (таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Характеристика турецких пациентов с ССЛ, включенных в исследование

Признак	Количество пациентов; n=40 (%) (mediana, min; max)
Пол, мужской, n (%)	22 (55,0)
Пол, женский, n (%)	18 (45,0)
Возраст включения в исследование, г.	12,7 (8,5; 16,4)
Возраст дебюта, г.	3,3 (1,9; 5,0)
Возраст установления ССЛ, г.	4,7 (2,5; 8,2)
Время до установления диагноза ССЛ, г.	0,9 (0,2; 2,1)
Дети от близкородственного брака, n (%)	16 (40,0)
Системный амилоидоз, n (%)	0 (0)

Критериями включения являлись: детский возраст (до 18 лет), турецкая национальность (по самоопределению обоих родителей), диагноз ССЛ, установленный согласно критериям Eurofever/Printo 2019, обнаружение высокопенетрантных вариантов во 2-м и 10-м экзонах гена MEFV.

Критериями исключения являлись: турецкая национальность только у одного из родителей, при клиническом соответствии критериям Eurofever/Printo 2019 – отсутствие патогенного варианта в гене MEFV.

Критериями невключения являлись: принадлежность к другой этнической группе, возраст пациента более 18 лет, наличие критерия исключения, согласно Eurofever/Printo 2019

Всем пациентам были проведены:

- лабораторные: СОЭ, СРБ, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, посев крови на высоте лихорадки трижды, посев мочи, посев из зева и носа, ИФА к герпес вирусам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн-Барр, гепатитам В, С, RW, ВИЧ, хламидиям, микоплазмам, бруцеллезу, иерсиниозу, шигеллезу, сальмонеллезу, токсоплазмозу, глистным инвазиям, маркеры аутоиммунных заболеваний: АНФ, HLA B27 сыворотки крови, АТ к двуспиральной ДНК, АНА панель;

- инструментальные: компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковое и рентгенографическое исследование суставов, магнитно-резонансная терапия суставов;

- консультация гематолога – всем пациентам проведена биопсия костного мозга для исключения гемобластоза.

- молекулярно-генетическое обследование во 10-ом и 2-м экзонах гена MEFV проводилось всем пациентам.

Для диагностики ССЛ были применены классификационные критерии Eurofever/PRINTO.

У всех пациентов оценивались:

- характеристики дебюта, 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. Лабораторные тесты оценивались во время типичного приступа на момент установления диагноза, а также при последнем визите пациента в клинику в связи с приступом ССЛ (завершение исследования);

- терапия: колхицин, доза, переносимость, наличие побочных эффектов и терапия генно-инженерными биологическими препаратами. Все 100,0% пациентов получали терапию колхицином. Средняя доза колхицина составила 1,0 мг/сутки – 0.033 мг/кг. При неэффективности и/или непереносимости терапии колхицином, в терапию была добавлена терапия ГИБП. Пациенты турецкой национальности: 9 детей получали терапию ГИБП: канакинумаб - 7 пациентов (77,77%), анакинра - 1 пациент (11,11%), этанарцепт - 1 пациент (11,1%).

Учитывая генетически этнически близкое родство крымских татар и турок, был проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения, эффективности терапии и генетических вариантов в гене MEFV у пациентов с ССЛ. Проведен сравнительный анализ клинических проявлений и генетических данных пациентов с ССЛ турецкого и крымско-татарского происхождения.

Критерии эффективности терапии у крымско-татарских пациентов с ССЛ оценивались по рекомендуемым индексам: индекс Газлини, опросный лист СНАQ, шкала оценки интенсивности боли (ВАШ) (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 - Шкала оценки интенсивности боли (ВАШ)

Таблица 2.4 - Оценка ответа на лечение при семейной средиземноморской лихорадке по шкале FMF50

1.	Изменение частоты приступов в процентах на фоне лечения
2.	Изменение продолжительности приступов в процентах при лечении
3.	Общая оценка тяжести заболевания пациентами / родителями (10 см по ВАШ)
4.	Общая оценка врачом степени тяжести заболевания (10 см по ВАШ)
5.	Изменение процента приступов артрита при лечении
6.	Процентное изменение уровня СРБ, СОЭ или SAA при лечении

Также использовались для оценки эффективности терапии: индекс оценка ответа на лечение при ССЛ по шкале FMF50 (таблица 2.4), шкала приверженности к лечению при ССЛ (таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Шкала приверженности к лечению при семейной средиземноморской лихорадке

	Вопрос	Балл
1	Я знаю о своей болезни и знаю, что мое лечение будет продолжаться долгое время	1
2	Иногда я забываю принимать мои лекарства	1
3	Я полагаюсь на лечение, назначенное врачом мне от моей болезни	1
4	Я воздерживаюсь от приема других препаратов от моей болезни, кроме тех, что мне назначил врач	1
5	Постоянный прием лекарств влияет на мою повседневную жизнь	1
6	Когда я вне дома (в отпуске, в путешествии и т. д.), я забываю принимать лекарство	1
7	Я желаю, чтобы эту болезнь можно было излечить без лекарств.	1
8	Иногда я не принимаю лекарства вовремя из-за моего распорядка дня	1
9	Я думаю, что течение моей болезни улучшится, если я буду регулярно принимать лекарство	1
10	Я знаю о побочных эффектах препарата, назначенного мне для лечения моей болезни.	1
11	Меня нужно убедить принимать лекарства регулярно, в течение длительного времени.	1
12	Боюсь, что постоянный прием лекарства может привести к другим заболеваниям.	1
13	Если я откажусь от лекарства, мое заболевание может обостриться	1
14	Я не могу привыкнуть к регулярному приему лекарства	1
15	Когда я понимаю, что забыл принять лекарство, я принимаю лекарство, даже с задержкой, но я не пропускаю прием.	1
16	Когда я прекращаю прием препарата, мои жалобы могут усилиться.	1
17	Я устал от постоянного употребления лекарства	1
18	Я считаю, что принимать лекарство в несколько приемов в течение дня довольно сложно	1

Таблица 2.6 - Международная шкала тяжести семейной средиземноморской лихорадки

	Критерий	Баллы
1.	Хронические последствия (включая амилоидоз, задержку роста, анемию, спленомегалию)	1
2.	Органная дисфункция (нефротическая протеинурия)	1
3.	Органная недостаточность (очаговая, почечная и др.)	1
4а.	Частота приступов (среднее количество приступов от 1 до 2 в месяц)	1
4в.	Частота приступов (среднее количество приступов более 2 в месяц)	1
5.	Повышенные острофазовых маркеров (СРБ, SAA, СОЭ, фибриногена) во время межприступного периода, через 2 недели после последнего приступа (не менее двух раз с интервалом 1 месяц)	1
6.	Вовлечение более двух локализаций во время одного острого приступа (перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
7.	Более двух различных типов приступов в течение болезни (изолированная лихорадка, перикардит, плеврит, перитонит, синовит, повышение печеночных ферментов, поражение мошонки, вагинит, миалгия и др.)	1
8.	Продолжительность приступов (более 72 ч минимум за три приступа в год)	1
9.	Боль в ногах при напряжении (боль после стояния и / или упражнений, за исключением других причин)	1

Оценка прогноза заболевания определялась по международной шкале тяжести ССЛ (таблица 2.6).

Таблица 2.7 - Индекс повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI)

Подверженные системы	Степень тяжести	Счёт
Репродуктивная система:		Максимум 2
Недостаточность репродуктивной функции/бесплодие		2
Аменорея		1
Почечная составляющая/амилоидоз		Максимум 6
Амилоидоз	Ограниченный/Обширный	2/3
Протеинурия		1
Почечная недостаточность	Умеренная/Тяжёлая	2/3
Отклонения в развитии		Максимум 3
Отставание в росте		2
Задержка полового созревания		1
Серозные		Максимум 1
Серозное рубцевание		1
Неврологические		Максимум 6
Задержка развития		2
Нарушение когнитивных функций		3
Повышенное внутричерепное давление		2
Вовлечение центральной нервной системы		3
Слух		Максимум 2
Потеря слуха	Умеренная/Тяжёлая	1/2
Зрение		Максимум 3
Вовлечение органов зрения	Лёгкое/Умеренное/Тяжёлое	1/2/3
Опорно-двигательный аппарат		Максимум 4
Ограничение подвижности суставов		2
Деформация костей		2
Остеопороз		1
Боль в костях/мышцах		1
Общий счёт индекса ADDI определяется как сумма 8 категорий (максимум 27)		

Также прогноз заболевания определялся по оценке тяжести течения ССЛ по индексу повреждений при аутовоспалительных заболеваниях (ADDI) (таблица 2.7) и Pras et al (таблица 2.8).

Таблица 2.7 - Оценка тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по по Pras et al.

Параметр	Значение	Балл
Возраст начала заболевания (лет)	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Количество приступов в месяц	<1	1
	1-2	2
	>2	3
Артрит	острый	2
	хронический	3
Эризипелоидоподобная эритема		2
Амилоидоз		3
Доза колхицина (мг/сутки)	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

2.3. Статистический анализ

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 МакНемара. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Учитывая крайне малые группы по другим аутовоспалительным заболеваниям (в связи с редкостью данных заболеваний), статистический анализ данных групп не проводился.

Обработка полученных данных по распространенности оценивалась в процентах. Проведена оценка эффективности терапии ССЛ методом расчета индекса Газлини в динамике при первом и последнем визите пациентов с ССЛ. Расчет индекса Газлини производится по формуле: $(0.067 * \text{возраст больного}) + (1.494 * \text{боль в животе}) - (1.504 * \text{афтозное поражение слизистых}) + (1.958 * \text{боль в грудной клетке}) + (0.901 * \text{диарея}) + (1.503 * \text{семейный анамнез})$.
Примечание: возраст больного указывался в месяцах.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что программно-методологическое обеспечение исследования соответствует его цели и задачам и позволяет провести полноценное накопление и статистический анализ фактического материала.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

3.1. Клиническая характеристика детей с семейной средиземноморской лихорадкой

При динамическом наблюдении у пациентов с ССЛ на фоне проводимой монотерапии колхицином (n=14), комбинированной терапии колхицином с ГИБП (n=7) получена отчетливая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения частоты, продолжительности и выраженности приступов, уменьшения параметров лабораторной активности (Таблица 3.1, 3.2, 3.3).

Таблица 3.1 - Динамика течения семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарского населения

Характеристики ССЛ (клинические признаки)	В дебюте n (%)	Последний визит n (%)	p
Лихорадка, n (%)	21 (100,0)	6 (28,57)	<0,05
Артрит, n (%)	21 (100,0)	6 (28,57)	<0,05
Артралгии, n (%)	21 (100,0)	7 (33,3)	<0,05
Моноартрит, n (%)	17 (80,9)	6 (28,57)	>0,05
Олигоартрит, n (%)	6 (28,57)	0 (0)	>0,05
полиартрит, n (%)	1 (4,76)	0 (0)	>0,05
Боли в грудной клетке, n (%)	3 (14,28)	0 (0)	<0,001
Боли в животе, n (%)	16 (76,19)	2 (9,52)	<0,05
Рожеподобные высыпания, n (%)	6 (28,57)	0 (0)	<0,01
- коленный сустав, n (%)	17 (80,95)	6 (28,57)	<0,05
- тазобедренный сустав, n (%)	4 (19,04)	0 (0)	<0,05
- лучезапястные суставы, n (%)	1 (4,76)	0 (0)	<0,05

Примечание p – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Таблица 3.2 - Динамика течения семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарских пациентов (продолжительность приступа)

Критерий	Первый визит (mediana, max; min) (часы)	Последний визит (mediana, max; min) (часы)	p
Продолжительность приступа, часы	94, (84,0; 144,0)	0,0 (2,0; 0,0)	<0,001
Длительность болей в животе, часы	30 (30; 30)	0,0 (0,33; 0,0)	<0,01

Примечание p – достоверность различия между продолжительностью приступа в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

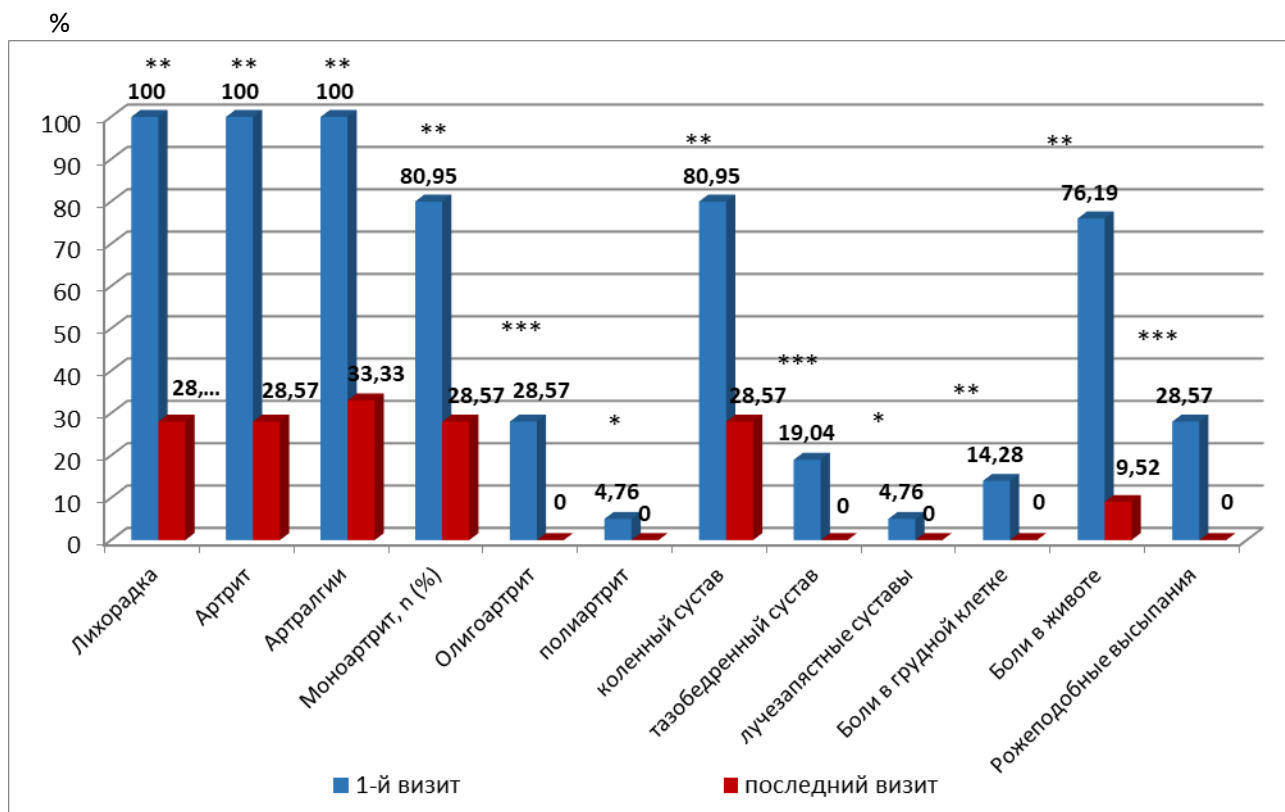
В данной таблице представлена динамика клинико-лабораторных проявлений заболевания в дебюте (при первом визите) и при последнем визите в клинику (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Лабораторные признаки активности семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарских пациентов

Характеристики ССЛ (лабораторные признаки)	В дебюте (mediana, min/ max)	Последний визит (mediana, min/ max)	p
Гемоглобин, г/л	104,0 (98,0; 111,0)	121,0 (111,0; 131,0)	<0,001
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	20,0 (14,0; 29,0)	9,7 (8,3; 12,0)	<0,01
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	400,0 (340,0; 468,0)	289,0 (224,0; 329,0)	<0,01
СОЭ, мм/ч	51,0 (25,0; 95,0)	8,0 (5,0; 12,0)	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	52,0 (31,0; 98,0)	5,0 (1,2; 12,0)	<0,001

Примечание: p – достоверность различия между лабораторными показателями активности заболевания в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Клинические характеристики: у всех пациентов были лихорадка – 21 (100%) пациентов, артрит и/или артралгии – 21 (100%) пациентов с преобладанием моно- или олигоартрита. Абдоминальный синдром выявлен у 16 (76,19%) пациентов, боли в грудной клетке у 3 (14,28%) пациентов, рожеподобные высыпания у 6 (28,57%) пациентов (рисунок 3.1). Амилоидоз у пациентов исследуемой группы не выявлен.



Примечания р – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов:

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Рисунок 3.1 - Динамика клинических проявлений при первом и последнем визитах у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой крымско-татарской национальности

Отмечено снижение длительности и интенсивности приступа лихорадки у 6 (28,6%) пациентов, а у 6 (28,6%) пациентов имело место полное купирование приступа. Также у 6 (28,6%) пациентов отмечалось уменьшение длительности и интенсивности, а также количества пораженных суставов (моноартрит), а у 15

(71,4%) пациентов полное купирование суставного синдрома. Отмечено купирование абдоминального синдрома у 14 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 (рисунок 3.1).

Также было проведено сравнительное исследование клинических проявлений между крымско-татарскими и турецкими пациентами с ССЛ (таблицы 3.1, 3.2, 3.4, 3.5).

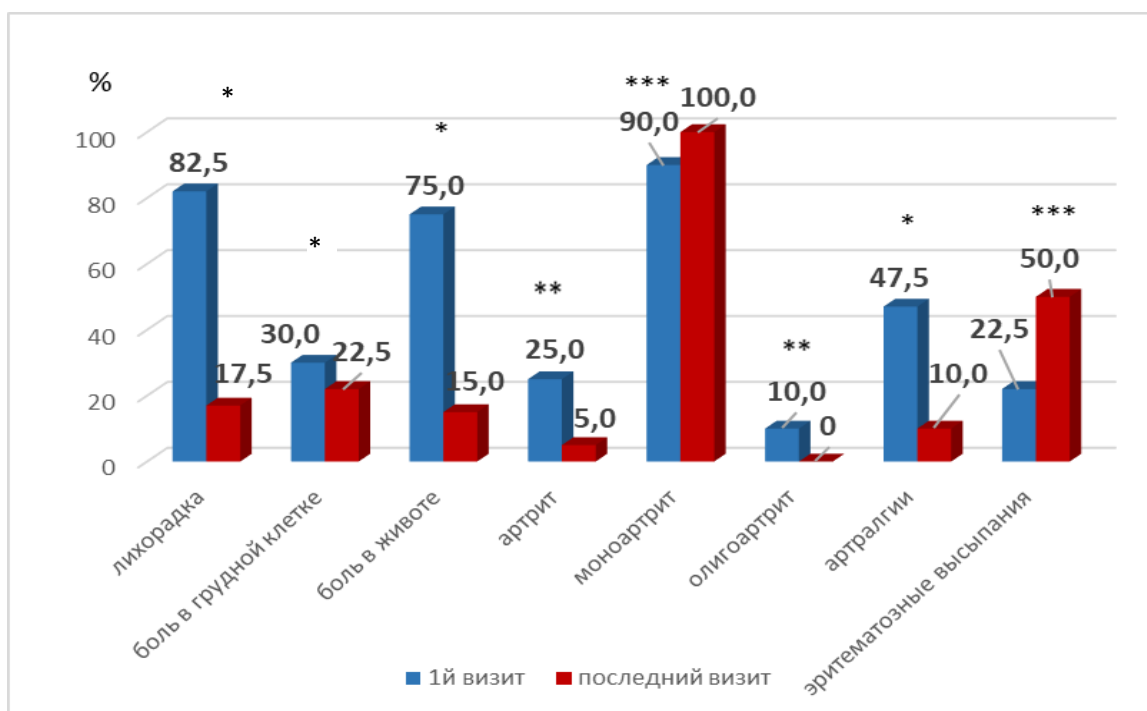
Таблица 3.4 - Динамика течения семейной средиземноморской лихорадки у турецких пациентов

Клинические признаки ССЛ	В дебюте (mediana, min/ max) n (%) n=40	Последний визит (mediana, min/ max) n (%) (%), n=40	p
Лихорадка, n (%)	33 (82,5)	7 (17,5)	<0,05
Артрит, n (%)	10 (25,0)	2 (5,0)	<0,001
Артралгии, n (%)	19 (47,5)	4 (10,0)	<0,001
Моноартрит, n (%)	36 (90,0)	40 (100)	<0,05
Олигоартрит, n (%)	4 (10,0)	0 (0)	<0,05
Пораженные суставы:			
-коленный сустав, n (%)	32 (80,0)	15 (68,2)	<0,05
-тазобедренный сустав, n (%)	0 (0,0)	5 (12,5)	<0,05
- лучезапястный сустав, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,05
Боли в грудной клетке, n (%)	12 (30,0)	9 (22,5)	<0,05
Боли в животе, n (%)	30 (75,0)	6 (15,0)	<0,05
Рожеподобные высыпания, n (%)	9 (22,5)	20 (50,0)	<0,001

Таблица 3.5 - Динамика течения семейной средиземноморской лихорадки у турецких пациентов (продолжительность приступа)

Клинические признаки ССЛ	В дебюте (mediana, min/ max)	Последний визит (mediana, min/ max)	p
Длительность болей в животе, часы	48,0 (24,0; 48,0)	24,0 (24,0; 24,0)	<0,01
Продолжительность приступа лихорадки, часы	48,0 (36,0; 144,0)	48,0 (36,0; 144,0)	>0.5

Примечания p – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у турецких пациентов с ССЛ.

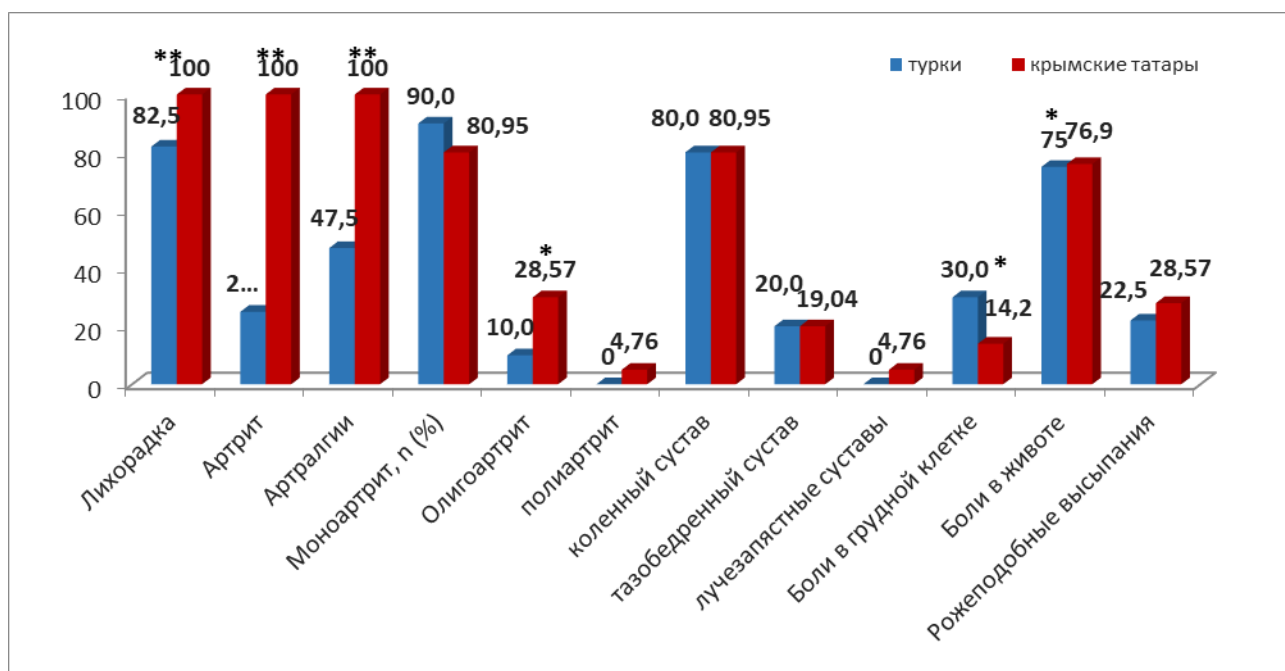


Примечания: p – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у турецких пациентов с ССЛ:

* p<0,05; ** p<0,01; ***<0,001

Рисунок 3.2 - Динамика клинических проявлений семейной средиземноморской лихорадки при первом и последнем визитах у турецких пациентов

В клинике заболевания у крымско-татарских, в сравнение с турецкими пациентами с ССЛ, более часто доминирует лихорадка и артрит, артралгии у 100,0% пациентов (рисунок 3.3).



Примечания р – достоверность различия между клиническими проявлениями у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой:

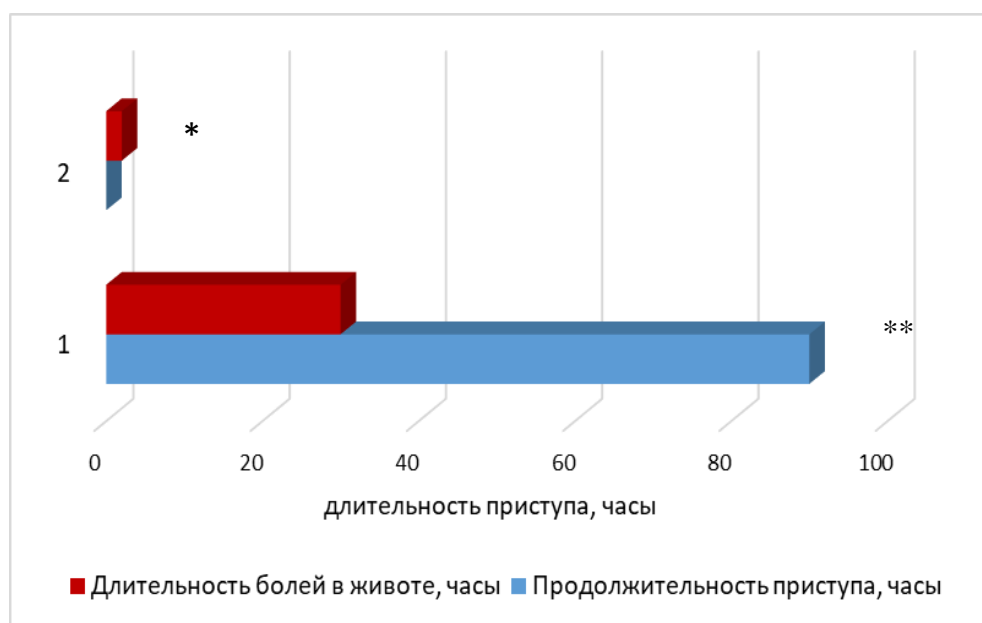
*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$

Рисунок 3.3 - Клинические характеристики семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарских и турецких пациентов

У пациентов детской группы турецкой национальности с ССЛ отмечалось меньшее количество больных с жалобами на лихорадку – 33 (82,5%) пациента, суставным синдромом – 10 (25,0%) пациентов с поражением суставов (в основном моноартрит – 90,0%) и артралгиями – 19 (47,5%) пациентов. Боли в грудной клетке встречались чаще, чем у крымско-татарских пациентов – у 12 пациентов (30,0%), достоверной разницы в возникновении рожеподобных высыпаний у крымско-татарских и турецких пациентов отмечено не было – 28.57 и 22.5% соответственно (рисунки 3.2, рисунок 3.3).

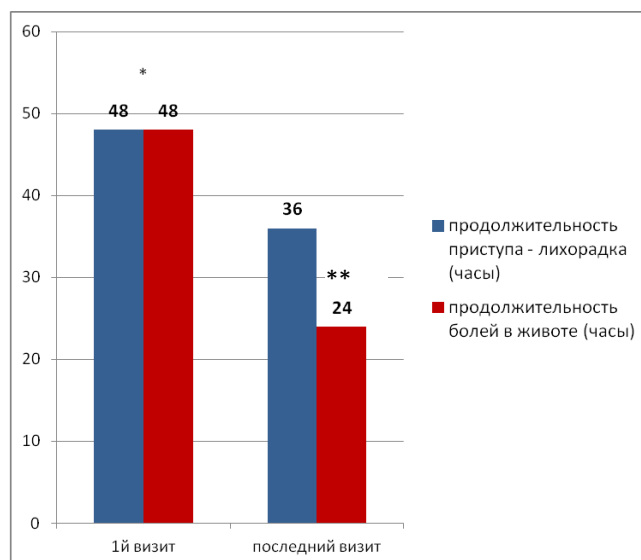
Продолжительность приступа лихорадки у турецких пациентов в дебюте заболевания составляла в среднем 48 часов (максимально – 144 часа,

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 (рисунок 3.4, рисунок 3.5).



Примечания: р – достоверность различия между продолжительностью приступа в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой: *- $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

Рисунок 3.4 - Динамика продолжительности приступа лихорадки и болей в животе у пациентов крымско-татарской национальности с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

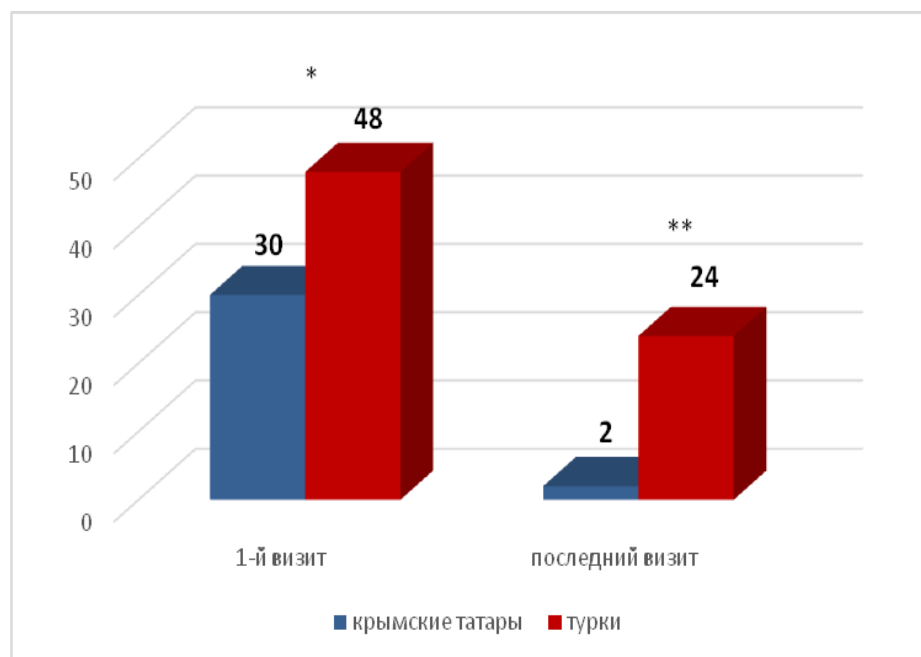


Примечания р – достоверность различия между продолжительностью приступа лихорадки и болей в животе при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой: * - $p < 0.5$; ** - $p < 0.1$

Рисунок 3.5 - Продолжительность приступа при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

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) (рисунок 3.6).

Интенсивность и длительность приступа лихорадки и болей в животе является одним из прогностических признаков формирования амилоидоза, а также оценки эффективности терапии колхицином.

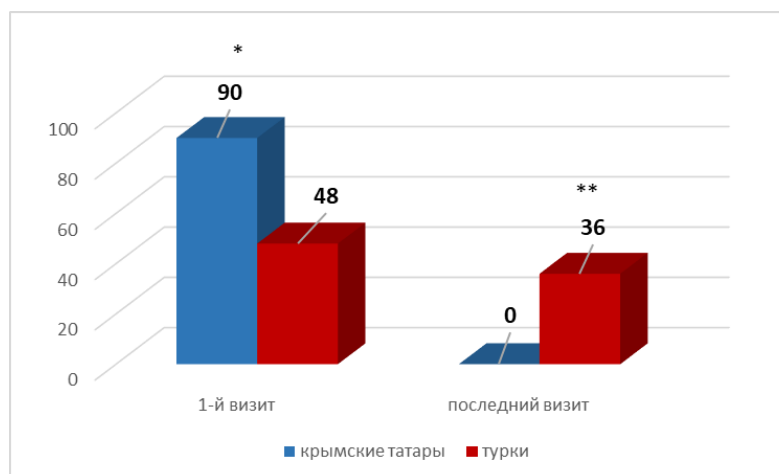


Примечания р – достоверность различия между продолжительностью приступа лихорадки при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов:

* - $p < 0.5$; ** - $p < 0.01$

Рисунок 3.6 - Динамика продолжительности приступа лихорадки у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

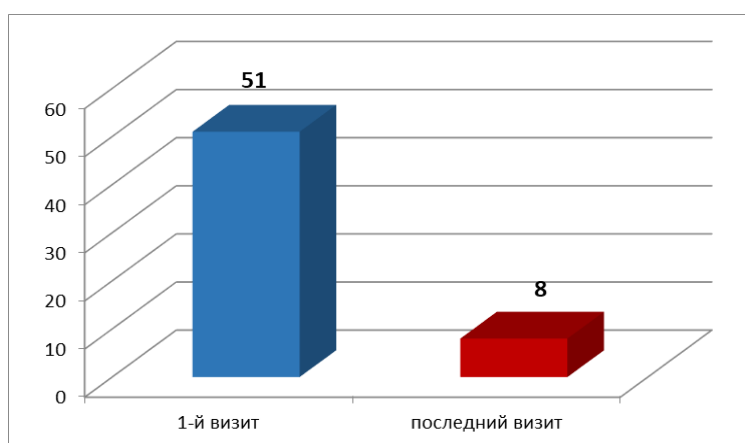
Также у крымско-татарских пациентов с ССЛ отмечалось купирование приступа болей в животе (максимально 2 часа) при последнем визите в сравнении с первым визитом. У турецких пациентов отмечалось уменьшение продолжительности приступа в два раза, но приступ болей в животе полностью не купировался при последнем визите в сравнение с первым (рисунок 3.7).



Примечания р – достоверность различия между продолжительностью приступа болей в животе при первом и последнем визитах у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой: * - $p < 0.1$; ** - $p < 0,01$

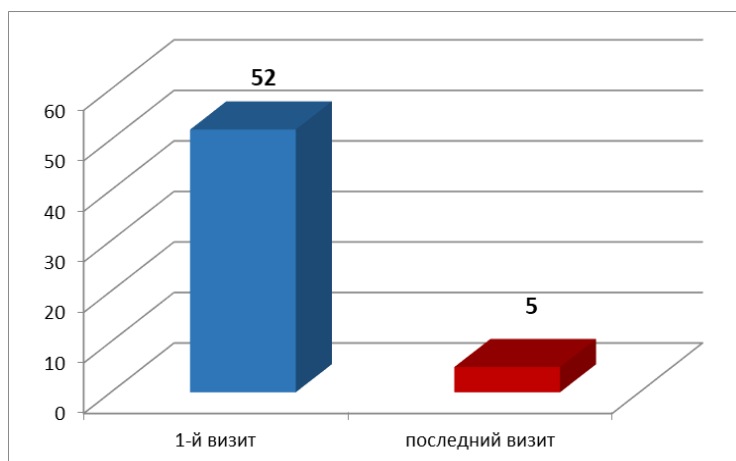
Рисунок 3.7 - Динамика продолжительности приступа болей в животе у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

Оценивая лабораторные показатели при первом и последнем визитах, отмечалось купирование серологической активности (СОЭ, СРБ) у крымско-татарских пациентов с ССЛ (рисунок 3.8).



Примечание р – достоверность различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой: $p < 0,001$

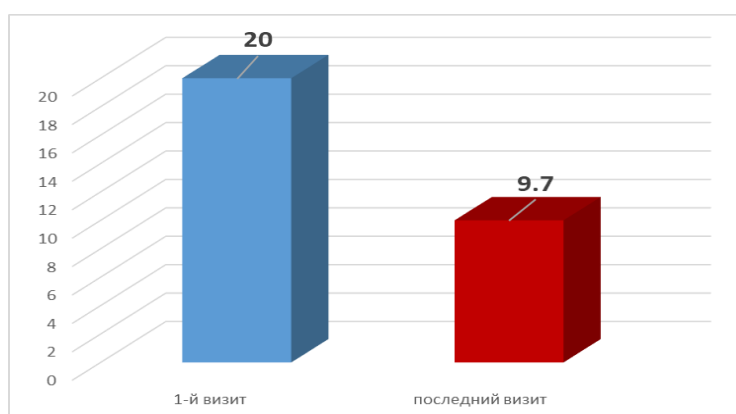
Рисунок 3.8 - Динамика СОЭ (мм/час) при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой



Примечание р – достоверность различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,001$

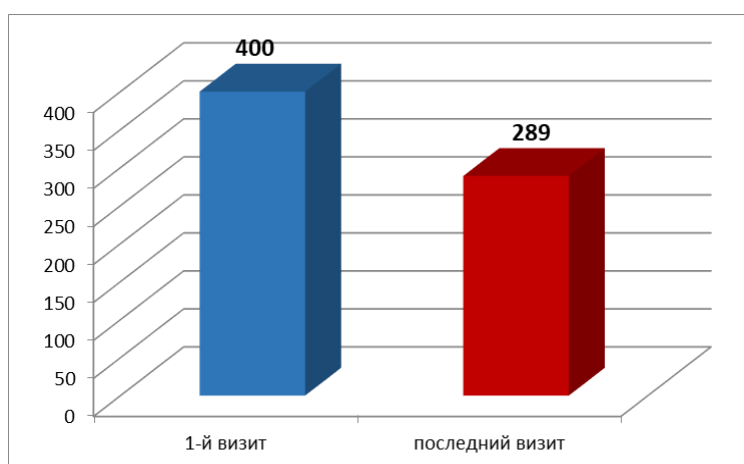
Рисунок 3.9 - Динамика уровня СРБ (мг/л) при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Отмечалось снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов до нормальных цифр, нормализация уровня гемоглобина сыворотки крови, реактивных показателей: количества тромбоцитов и лейкоцитов (рисунки 3.10, 3.11, 3.12).



Примечание р – достоверность разни различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,01$

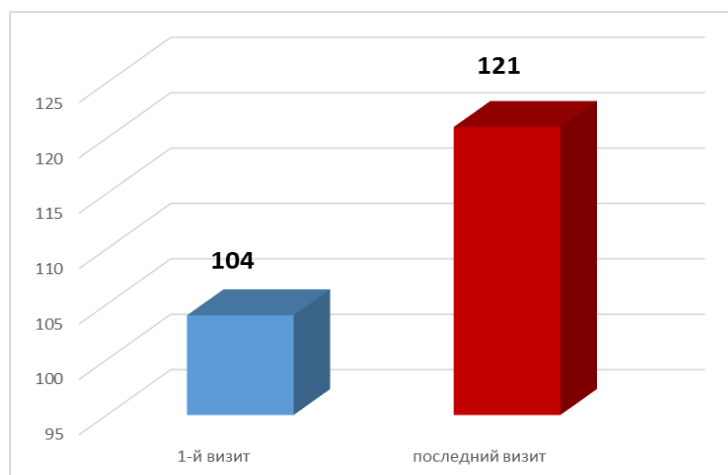
Рисунок 3.10 - Динамика количества лейкоцитов ($\times 10^9$) при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой



Примечание р – достоверность различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой $p < 0,01$

Рисунок 3.11 - Динамика количества тромбоцитов ($\times 10^9$) при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой (продолжение)

Отмечалось нормализация количества тромбоцитов и лейкоцитов, а также купирование анемии у пациентов при последнем визите.



Примечание р – достоверность различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой $p < 0,01$

Рисунок 3.12 - Динамика уровня гемоглобина (г/л) при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Всем пациентам была назначена терапия колхицином в возрастных дозировках. Оценка эффективности терапии проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии. Оценивались: длительность и интенсивность приступа лихорадки, болей в животе, лабораторные показатели: уровень гемоглобина, СОЭ, СРБ, количество лейкоцитов и тромбоцитов. У части пациентов (5 человек) сохранялись приступы лихорадки и болей в животе (меньше длительность и интенсивность), а также серологическая активность во время приступа (повышение СОЭ, СРБ, тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия), поэтому им была увеличена доза колхицина до максимальной - 2 мг/сутки.

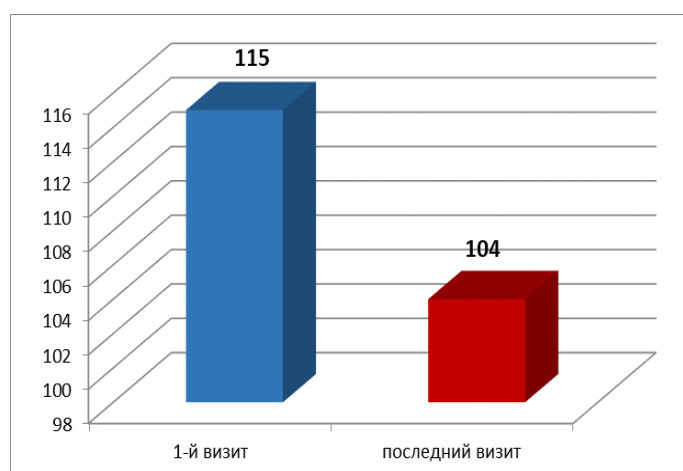
У 2-х пациентов отмечалась непереносимость максимальной дозы колхицина и у 3-х - неэффективность терапии, у 1 ребенка отмечалась неэффективность и непереносимость терапии, в связи с чем, пациентам была инициирована терапия ГИБП: 2-м пациентам - тоцилизумаб, 3-м - канакинумаб (табл. 3.6).

Таблица 3.6 - Лабораторная активность у крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в дебюте заболевания

Лабораторные признаки	Крымско-татарские пациенты (mediana, min; max)	Турецкие пациенты (mediana, min; max)	p
Гемоглобин, г/л	104,0 (98,0; 123,0)	115,0 (98,0; 128,0)	<0,001
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	20,0 (6,0; 28,0)	8,0 (3,0; 30,0)	<0,001
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	400,0 (255,0; 485,0)	328,0 (270,0; 450,0)	<0,1
СОЭ, мм/ч	51,0 (5,0; 104,0)	16,0 (5,0; 90,0)	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	52,0 (1,5; 104)	52,0 (32,0; 98,0)	<0,001

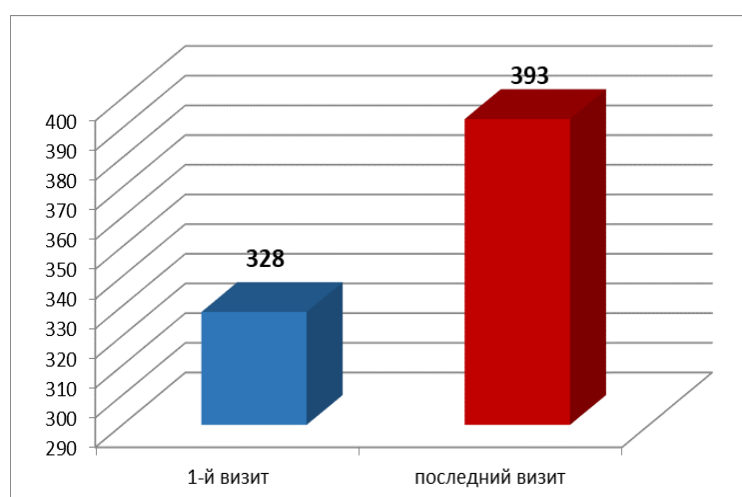
Примечание p – достоверность различия между лабораторной активностью в дебюте заболевания и при последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

Положительной динамики лабораторных показателей при первом и последнем визите у турецких пациентов с ССЛ не отмечалось (рисунки 3.13, 3.14, 3.15).



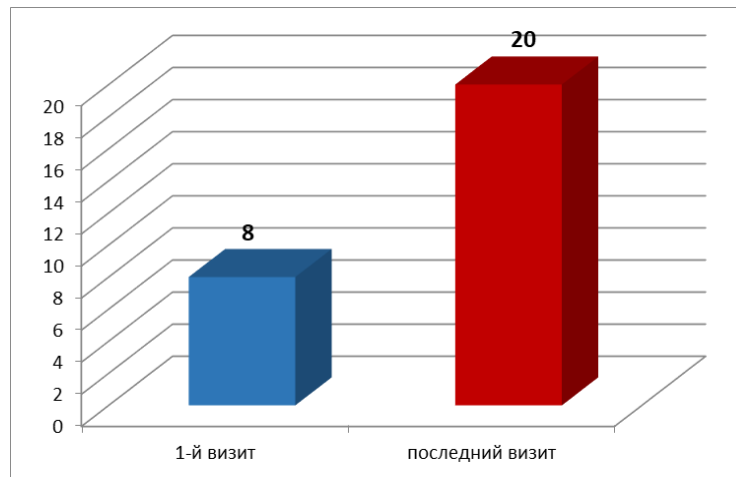
Примечание: p – достоверность различия между уровнем гемоглобина при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,001$

Рисунок 3.13 - Динамика уровня гемоглобина (г/л) у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах



Примечание: p – достоверность различия между количеством тромбоцитов при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,1$

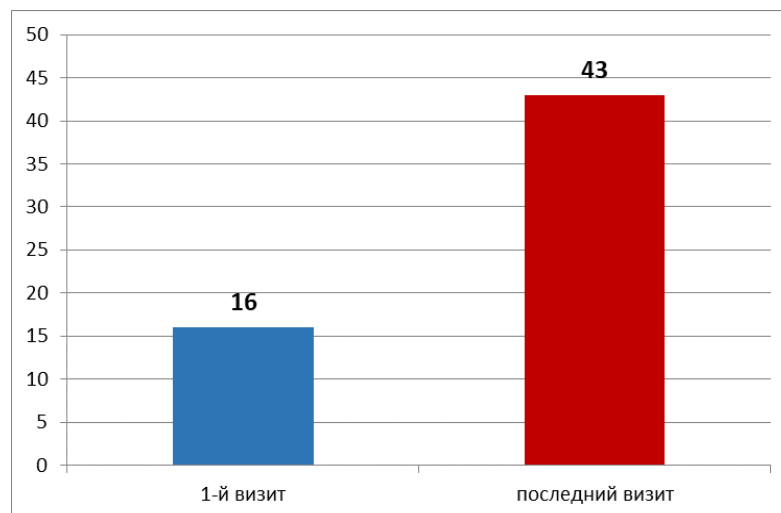
Рисунок 3.14 - Динамика количества тромбоцитов ($\times 10^9$) у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах



Примечание: p – достоверность различия между количеством лейкоцитов при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,001$

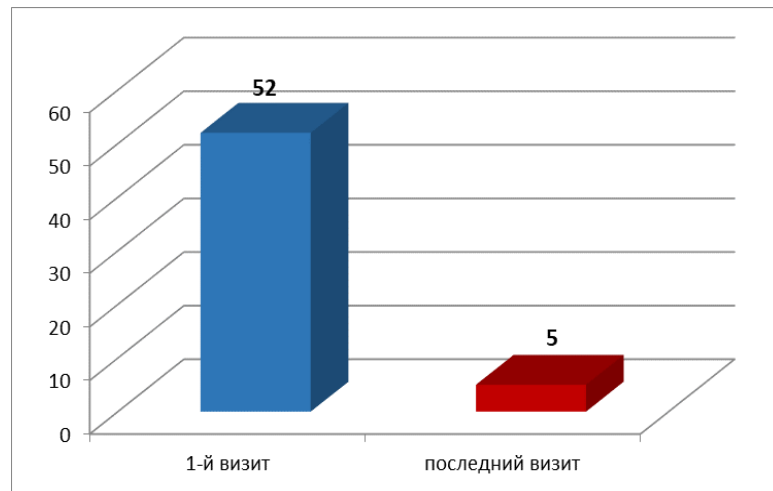
Рисунок 3.15 - Динамика количества лейкоцитов ($\times 10^9$) у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

Отмечалось снижение СРБ и нарастание СОЭ, у турецких пациентов с ССЛ при первом и последнем визитах (рисунок 3.16).



Примечание: p – достоверность различия между уровнем СОЭ при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,001$

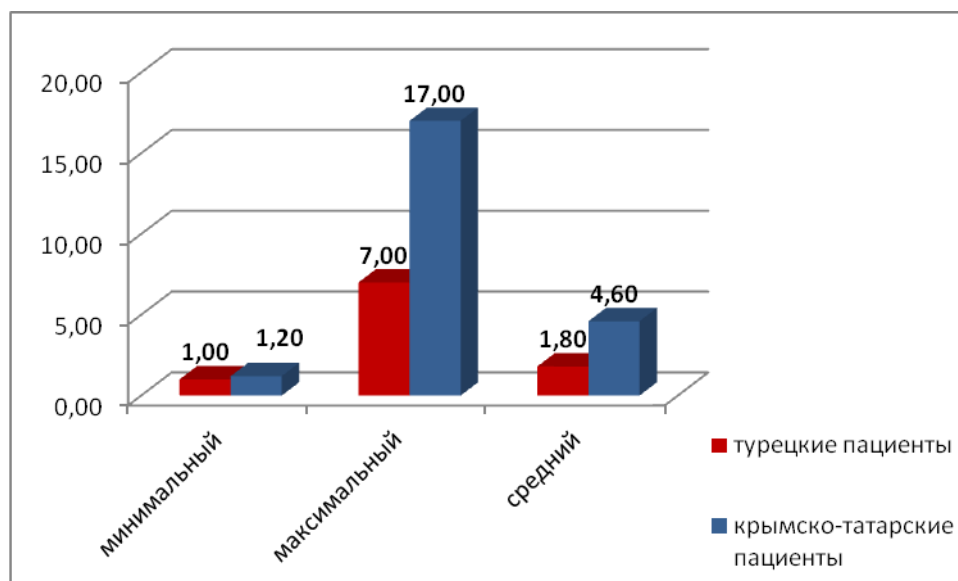
Рисунок 3.16 - Динамика СОЭ (мм/час) при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой



Примечание: p – достоверность различия между уровнем СРБ при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой. $p < 0,001$

Рисунок 3.17 - Динамика уровня СРБ (мг/л) при первом и последнем визитах у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

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 (рисунок 3.18). 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.



Примечание: p – достоверность различий между временем (количество лет) от момента дебюта заболевания до момента постановки диагноза семейная средиземноморская лихорадка у турецких и крымско-татарских пациентов. $p < 0,001$

Рисунок 3.18 - Время (количество лет) от момента дебюта заболевания до момента постановки диагноза семейной средиземноморской лихорадки у турецких и крымско-татарских 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 [111, 177].

3.2 Генетическая характеристика детей с семейной средиземноморской лихорадкой

Генетическая характеристика пациентов крымско-татарской национальности, включенных в исследование (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Варианты генов у пациентов с ССЛ у крымско-татарский и турецких пациентов

Мутации MEFV (10 экзон), n (%)	Крымско-татарские пациенты (n=21)	Турецкие пациенты (n=40)	p
M694V	19 (90,47)	48 (68,5)	<0.001
M680I	3 (14,28)	10 (14,5)	<0.001
V726A	1 (4,76)	9 (13,0)	<0.001
R761H	0 (0)	2 (3,0)	<0.001
p.Arg408Gln	1 (4,76)	1 (1,5)	<0.001
Гомозиготы M694M	3 (14,28)	18 (45,0)	<0.001
Гетерозиготы	15 (71,42)	10 (25,0)	<0.001
Компаунд-гетерозиготы	3 (14,28)	12 (30,0)	<0.001

Примечание p – достоверность различия между генетическими вариантами крымско-татарских и турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Среди 21 пациента крымско-татарской национальности с ССЛ отмечалось, что 7 детей являются родственниками (из одной семьи), 2-е других детей (сестры) из другой семьи, что говорит о семейном характере заболевания и отражается частотой гетерозиготных вариантов мутаций, имеющих клинические проявления (рисунок 3.19).

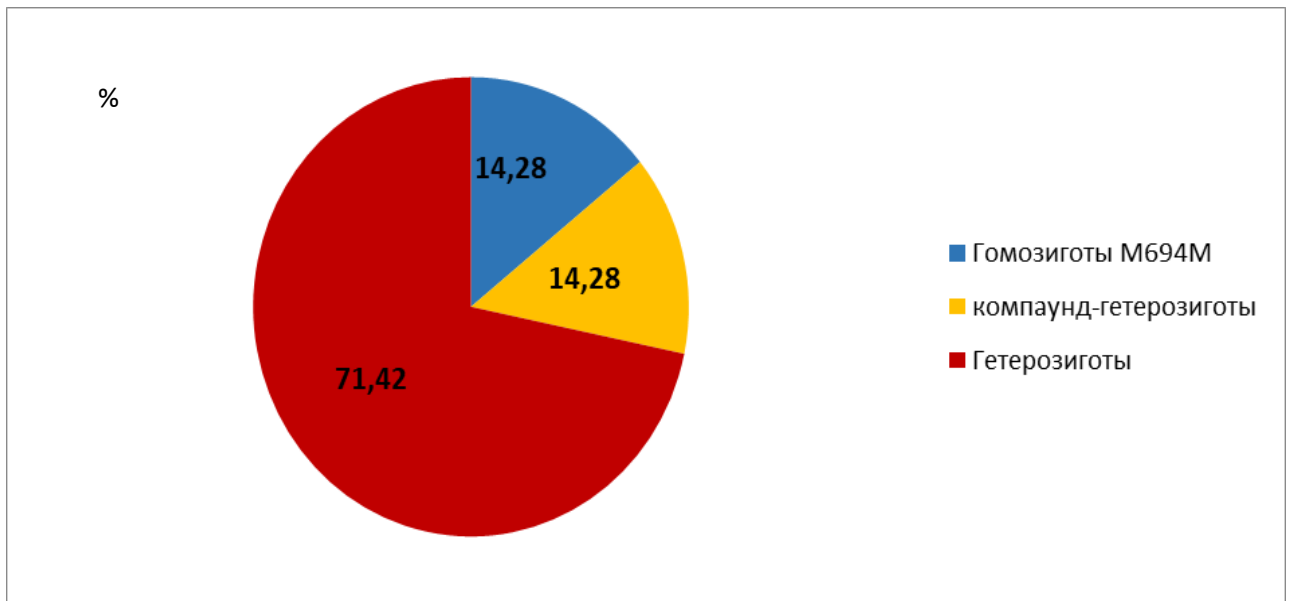


Рисунок 3.19 - Распределение гетеро- и гомозиготных мутаций в гене MEFV у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

У пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности более часто встречается мутация в гене MEFV в гетерозиготном варианте в 71,42 % (15 пациентов) случаев, чем в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном вариантах носительства – в 14,28% случаев соответственно (3 пациента). В сравнении с литературными данными, гетерозиготные носители патогенного варианта, имеющие клинические признаки встречались в 15,0% случаев.

Наиболее часто встречаемой мутацией у крымско-татарских пациентов является патогенный вариант 10-го экзона M694V (90,47%) – 19 пациентов, что соответствует литературным данным (рисунок 3.20).

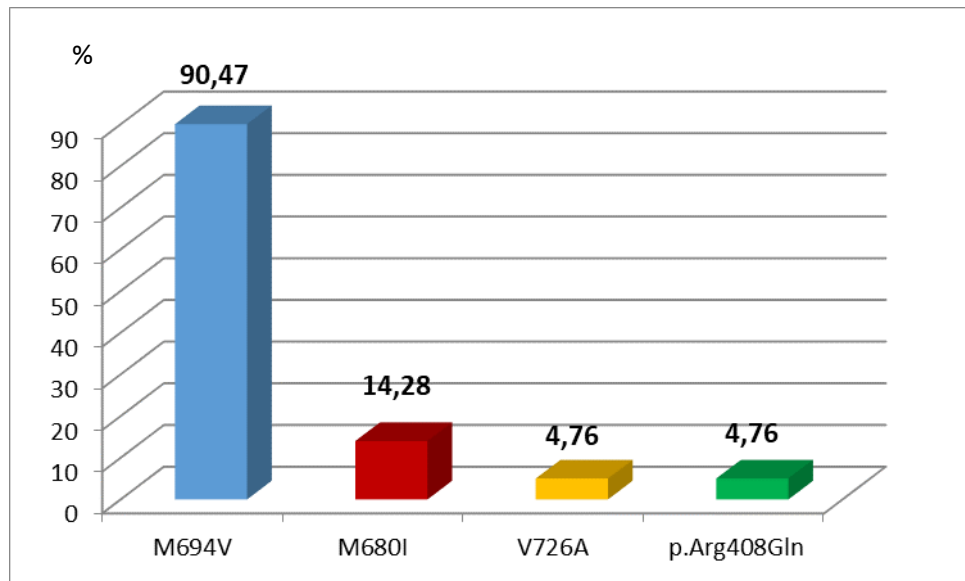


Рисунок 3.20 - Частота патогенных вариантов в гене MEFV у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Учитывая генетическое родство крымско-татарского населения с турецким, нами была проведена сравнительная характеристика особенностей генных вариантов ССЛ между крымско-татарскими и турецкими пациентами.

Отмечено большее число гомозиготных вариантов в гене MEFV у турецких пациентов в 45,0% случаев (18 пациентов), что соответствует литературным данным, гетерозиготных вариантов – 30,0% (12 пациентов), компаунд-гетерозиготных вариантов – 25,0% (10 пациентов) (рисунок 3.21).

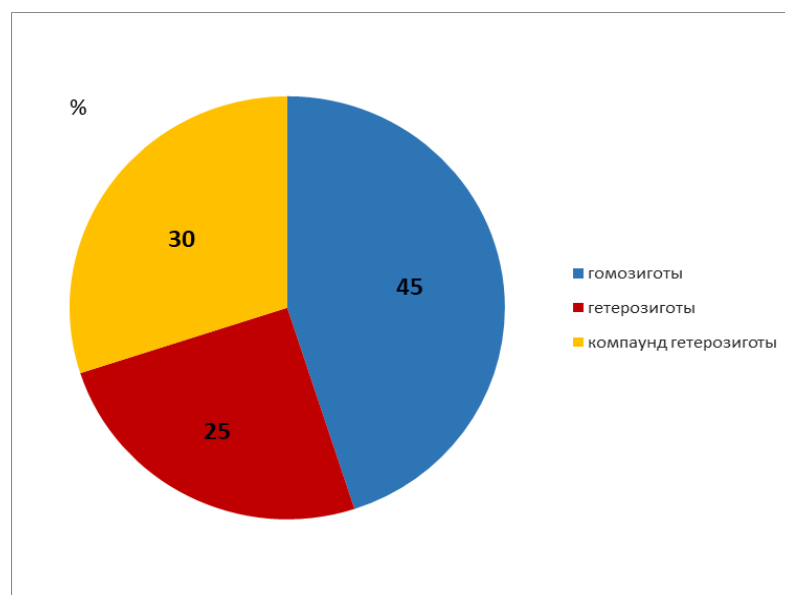


Рисунок 3.21 - Распределение вариантов мутаций среди турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Патогенные варианты в 10-м экзоне гена MEFV: M694V - у 48 пациентов (68,5%), V726A – у 5 пациентов (13,0%), M680I – у 6 пациентов (14,0%), R761H – у 1 пациента (2,5%); в сравнении с литературными данными: M694V – 51,0%, V726A – 2.9%, M680I – 9.2% [144, 145] (рисунок 3.22).

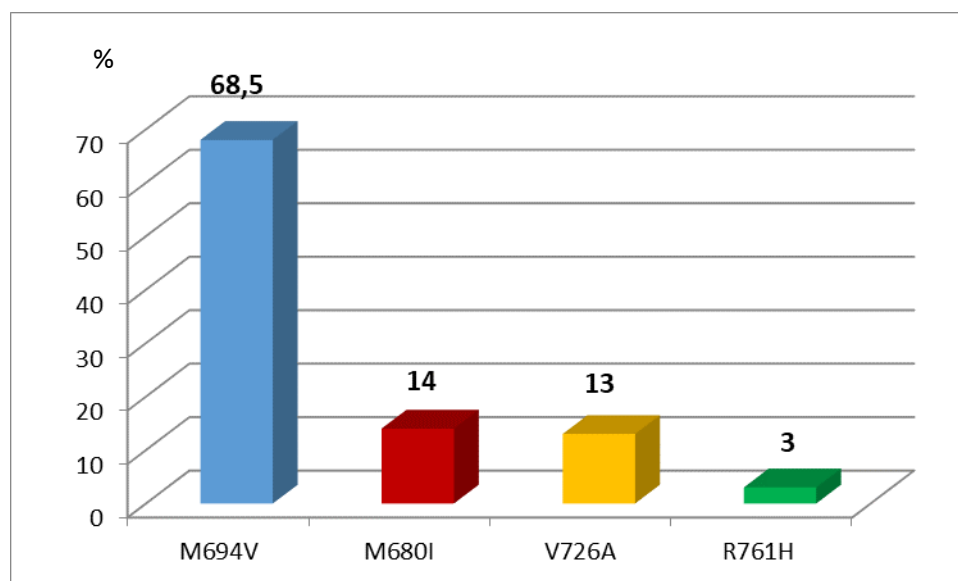


Рисунок 3.22 - Распределение типов мутаций среди турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

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 (рисунок 3.21). Также показано преобладание мутации в гене MEFV варианта M694V как среди турецких (как и среди крымско-татарских пациентов) (рисунок 3.22).

3.3. Терапия пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Все пациенты с ССЛ крымско-татарской и турецкой национальностей получали терапию колхицином в 100% случаев (рисунок 3.23). Средняя доза колхицина у крымско-татарских пациентов с ССЛ составила 0,035 мг/сутки или 1,5 мг/кг.

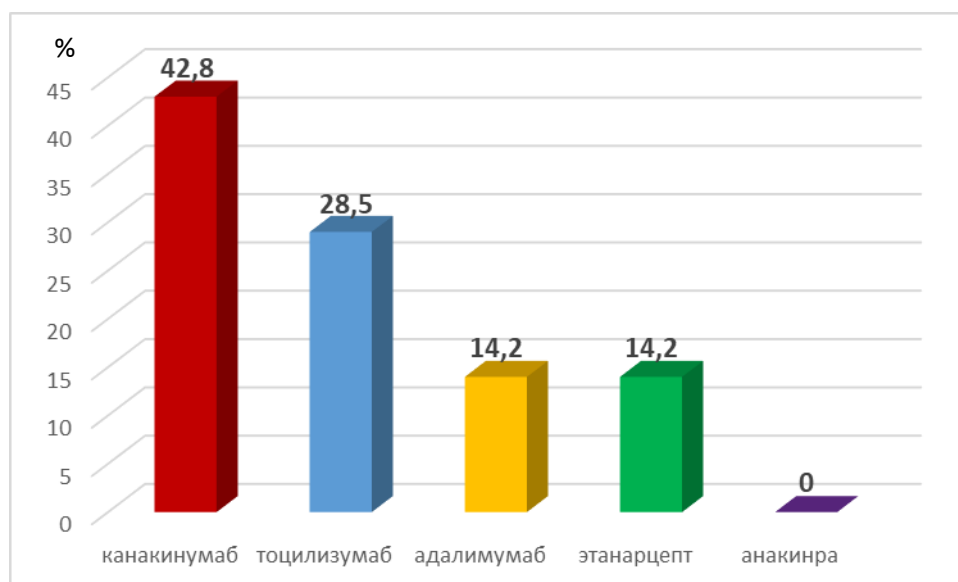


Рисунок 3.23 - Терапия ГИБП у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Все 40 пациентов (100%) с ССЛ турецкой национальности получали терапию колхицином. Средняя доза колхицина составила 0,033 мг/кг, или 1 мг/сутки.

У 10 детей (25,0%) отмечалась неэффективность терапии колхицином, и у 1 ребенка (2,5%) непереносимость колхицина (диспептические расстройства). 9 детей получают терапию ГИБП: канакинумаб - (77,7%) 7 пациентов, анакинра - (11,1%) 1 пациент, тоцилизумаб - (11,1%) 1 пациент (рисунок 3.24).

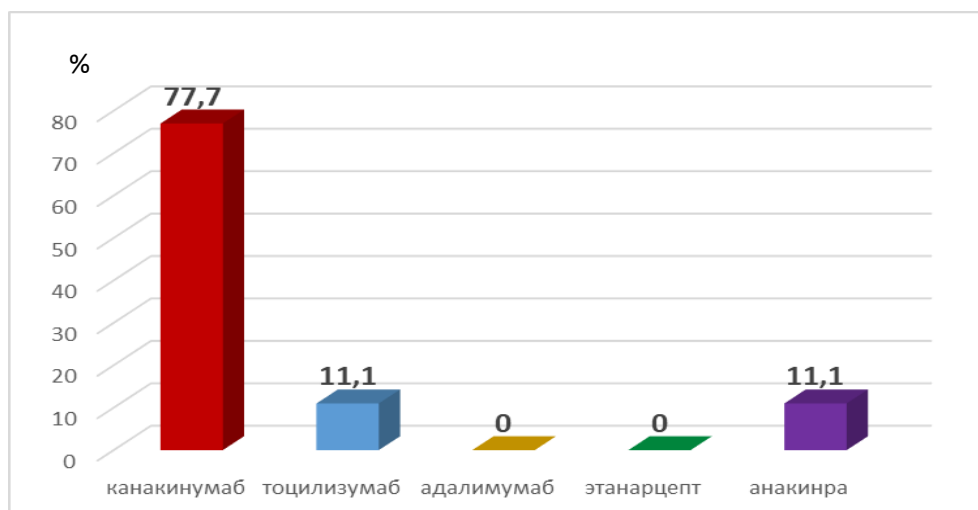
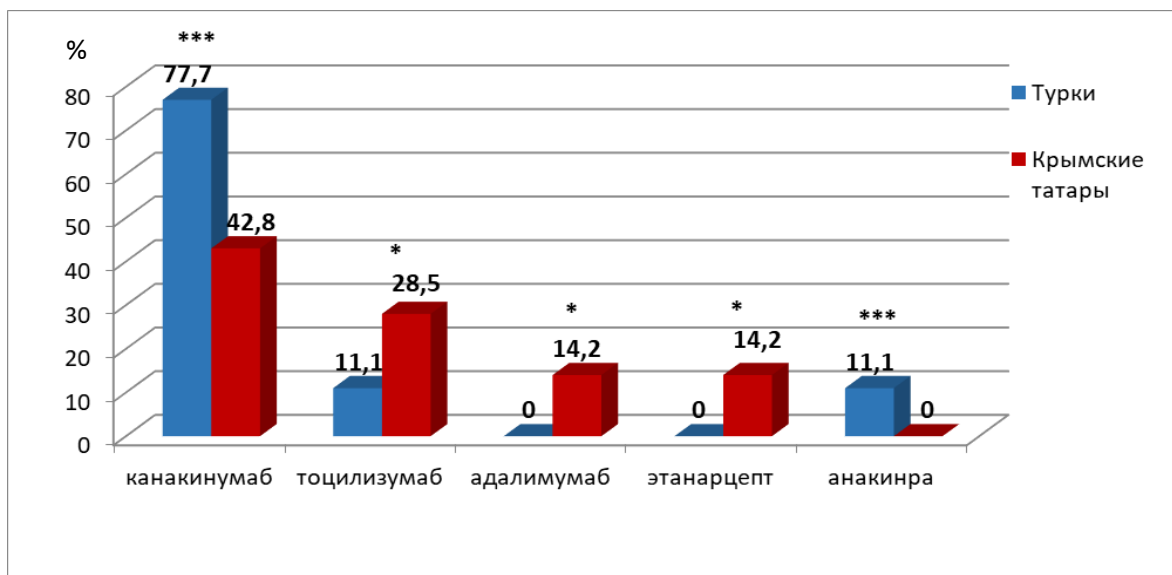


Рисунок 3.24 - Терапия ГИБП у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой

Все пациенты, как крымско-татарской, так и турецкой национальностей, исходно получали терапию колхицином (100,0%). Терапия ГИБП была присоединена из-за неэффективности и/или непереносимости колхицина в 33,3% и 27,5% случаев, соответственно (рисунок 3.25)



Примечание р – достоверность различия между получаемой терапией ГИБП пациентами крымско-татарской и турецкой национальностей: *- $p < 0,05$; ***- $p < 0,001$

Рисунок 3.25 - Сравнительная характеристика терапии ГИБП 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 (рисунок 3.25).

У крымско-татарских пациентов отмечен больший процент пациентов с непереносимостью/неэффективностью колхицинотерапии (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 колхицинотерапии – 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 вышеприведенные данные, для прогноза формирования амилоидоза у крымско-татарских пациентов, дана сравнительная характеристика продолжительности приступа и уровня С-реактивного белка, как основных критериев эффективности терапии, у пациентов с переносимостью и непереносимостью/резистентностью колхицинотерапии (таблица 3.8).

Среди пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности отмечалось у 2-х пациентов (9,52%) с непереносимостью колхицина. У пациентов с непереносимостью колхицина сохранялись приступы продолжительностью более 2 часов с умеренной серологической активностью. Неполная клинко-лабораторная ремиссия послужила поводом для присоединения терапии ГИБП данной когорте пациентов.

Таблица 3.8 - Особенности течения семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности с переносимостью и непереносимостью колхицина

Характеристики ССЛ	Переносимость колхицина (n=14) (mediana, min; max)	Непереносимость/резистентность к колхицину (n=6) (mediana, min; max)	p
Время до установления диагноза ССЛ, г.	2,3 (2,0; 4,0)	8,5 (7,0; 12,0)	<0,01
Продолжительность приступа (последний визит), часы	0,0 (0,0; 0,03)	2,0 (0,0; 2,0)	<0,01
С-реактивный белок, мг/л	2,5 (0,3; 8,0)	4,5 (3,5; 17,0)	<0,01

Примечание p – достоверность различия у пациентов ССЛ с удовлетворительной переносимостью и резистентностью к колхицину.

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 колхицинотерапии, является более раннее установление диагноза.

Для оценки эффективности терапии у пациентов с ССЛ использовался индекс Газлини. У пациентов крымско-татарской национальности (рисунок 3.26), отмечалось снижение индекса Газлини более, чем в 2 раза, в отличие от турецких пациентов, у которых отмечалось нарастание индекса Газлини (рисунок 3.27). Медиана индекса Газлини у крымско-татарских пациентов составила - 8, максимальное значение – 10,1, минимальное значение – 6,6.

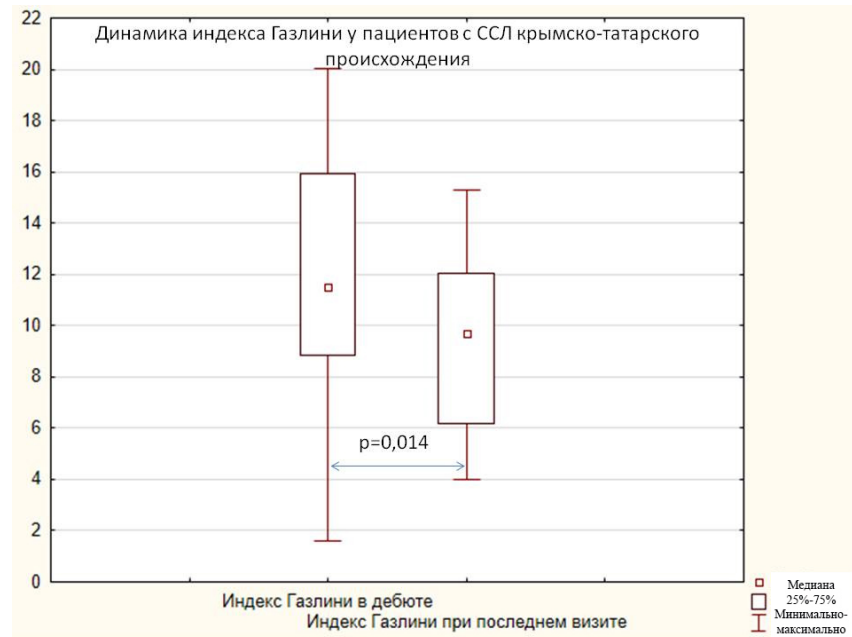


Рисунок 3.26 - Динамика эффективности терапии у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

Медиана индекса Газлини у турецких пациентов с ССЛ составила – 12,8, максимальное значение – 14,3, минимальное значение – 9,4.

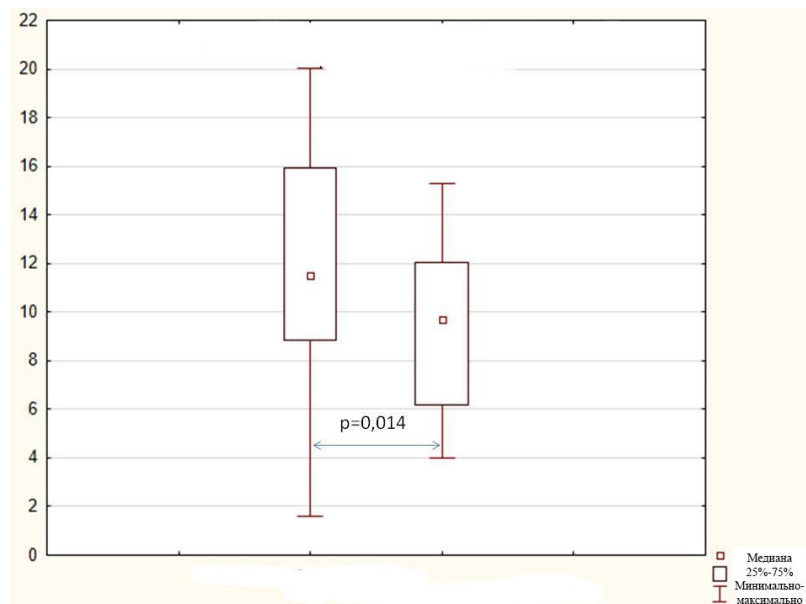


Рисунок 3.27 - Динамика эффективности терапии у турецких пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой при первом и последнем визитах

Из вышеприведенных графиков видно, что индекс Газлини снизился более чем в 2 раза у крымско-татарских пациентов, что может свидетельствовать о том, что не все пациенты турецкой национальности достигли клинической ремиссии. Возможно, это связано с генетическими вариантами пациентов с ССЛ турецкой национальности, у которых преобладают гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты мутаций, что свидетельствует о более тяжелом течении и большей вероятности неэффективности терапии.

Также оценка эффективности терапии оценивалась по оценке шкалы ВАШ в дебюте заболевания и при последнем визите (рисунок 3.28)

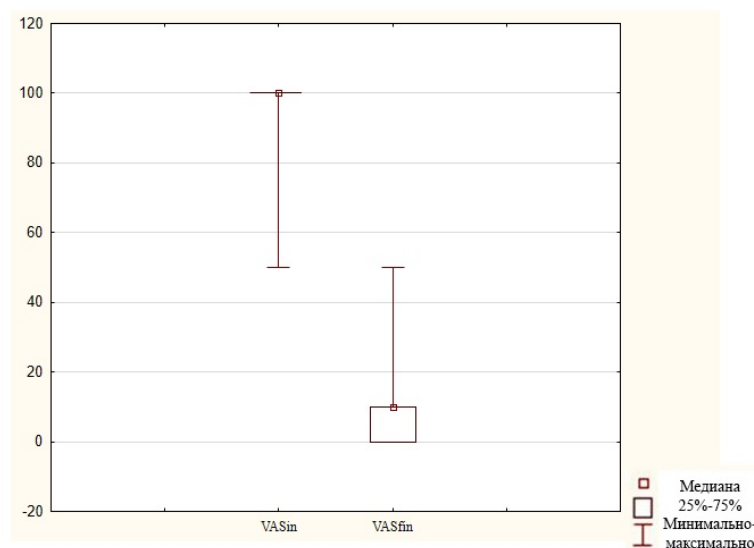


Рисунок 3.28 - Оценка эффективности терапии по шкале интенсивности боли (ВАШ) в дебюте и при последнем визите у крымско-татарских пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой.

При оценке шкалы ВАШ у крымско-татарских пациентов с ССЛ, выявлено снижение интенсивности боли более чем в 4 раза.

Оценивая эффективность терапии пациентов с ССЛ по шкале FMF50 (рисунок 3.29) было выявлено, что менее 20% пациентов крымско-татарской национальности не достигли клинической ремиссии (50% ответ на терапию).

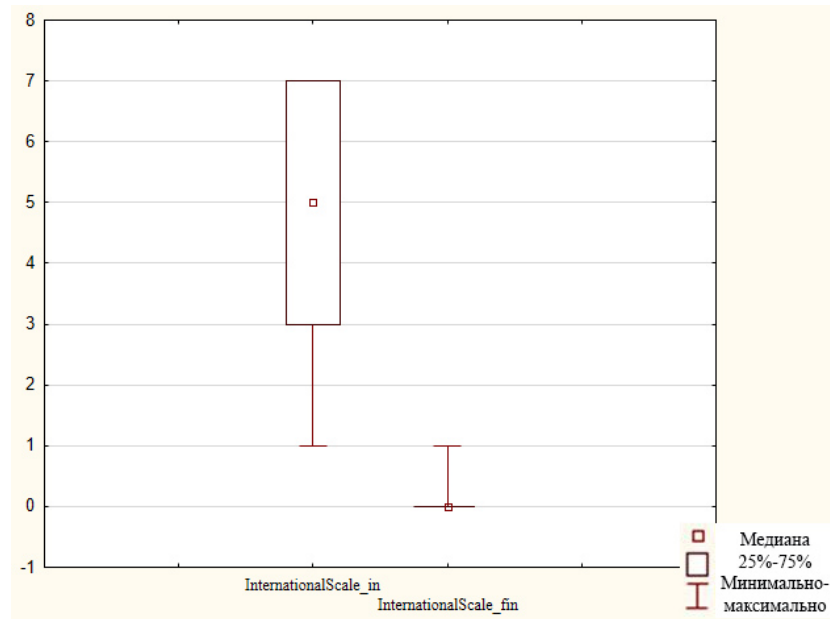


Рисунок 3.29 - Оценка эффективности терапии семейной средиземноморской лихорадки по шкале FMF50

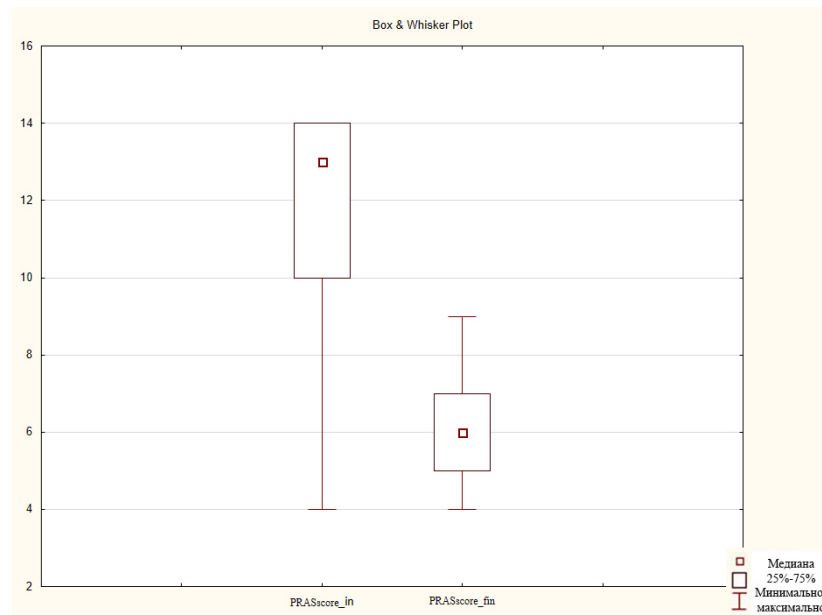


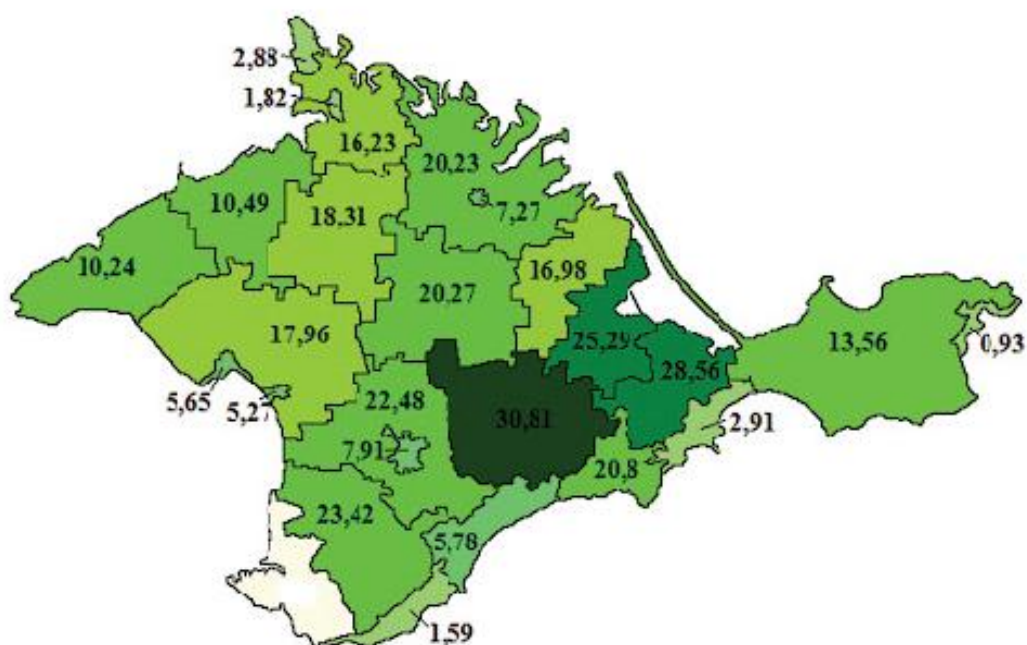
Рисунок 3.30 - Оценка тяжести течения ССЛ по Pras et al.

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 (рисунок 3.30).

3.4. Этнографические особенности полуострова Крым

На момент переписи населения, датированным 2018 годом численность населения Крыма составила 1912622 человек, еще около 9 тысяч человек проживает временно. Количество детского населения в Крыму составило 380 тысяч и 83464 ребенка - в г. Севастополе.

В Крыму выделяют 25 районов и городов, а также город федерального значения Севастополь. По данным переписи населения 2018 года, распределение численности населения районов представлено на рисунке 3.31.

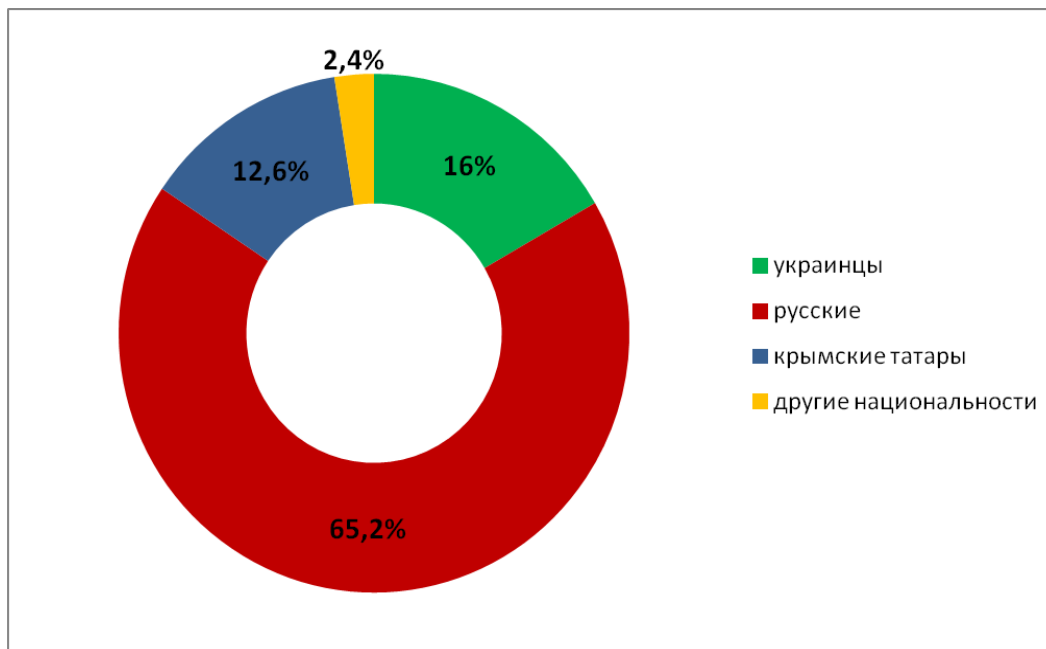


Примечание: данные получены с сайта <https://rosstat.gov.ru/folder/56580>

Рисунок 3.31 - Численность населения Республики Крым по данным РОССТАТ на 2018 год

Распределение населения в Республике Крым и г. Севастополе, количество проживающих крымских татар представлены на рисунках 3.32 и 3.33

Этнический состав республики Крым на 2018 год представлен на рисунке 3.32



Примечание данные получены с сайта <https://rosstat.gov.ru/folder/56580>

Рисунок 3.32 - Современный этнический состав Республики Крым (по данным 2018 г.)

В Крыму и г. Севастополе проживает почти 2 миллиона населения, из которых количество проживающих крымских татар (по данным переписи населения 2018 г РОССТАТ) составляет 12.5% в различных районах полуострова Крым. На рисунке 3.33 представлено соотношение общей численности и доля крымско-татарского населения 25 районов и городов Республики Крым, а также г. Севастополь

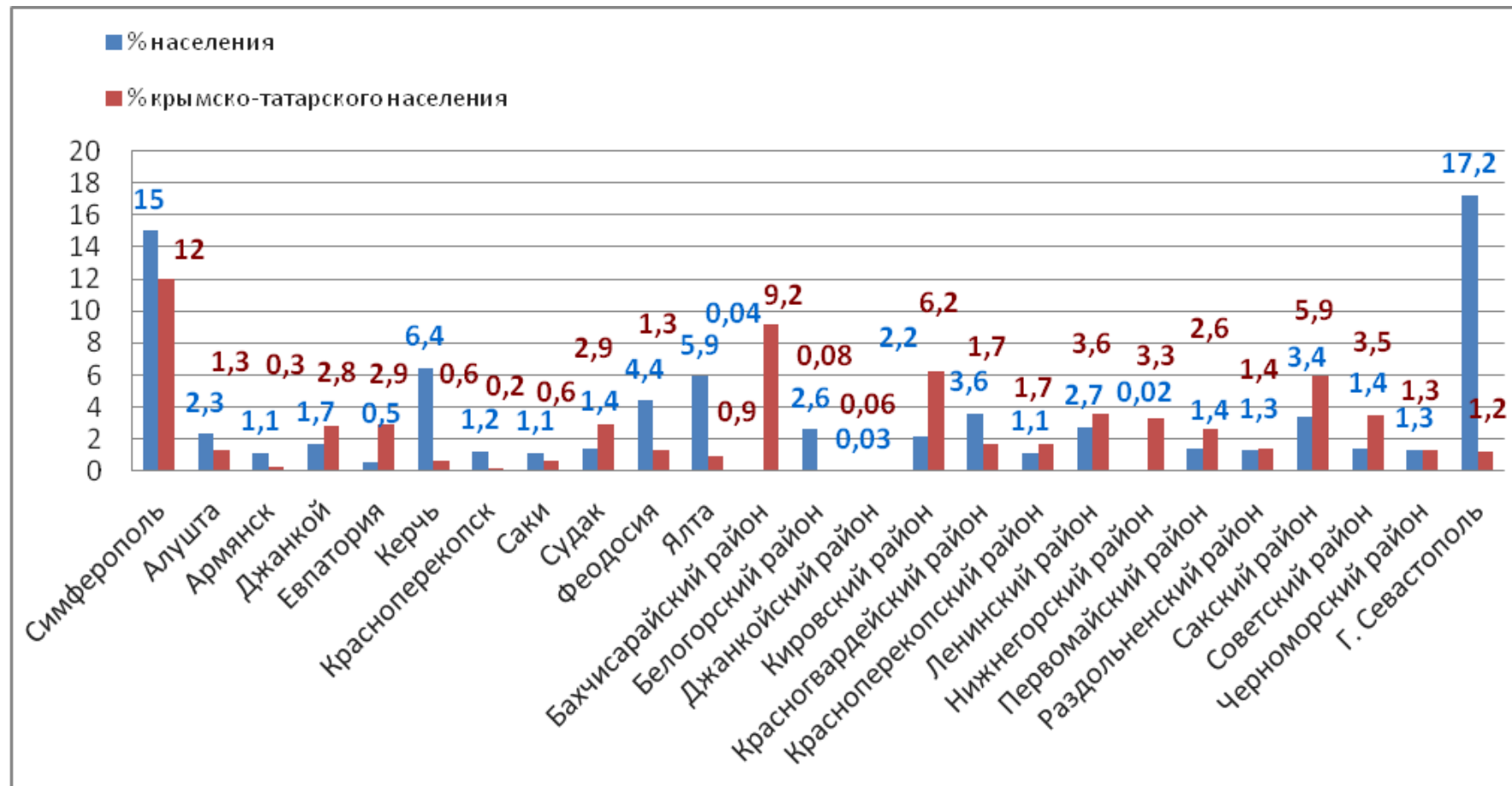


Рисунок 3.33 - Распределение населения в республике Крым и городе Севастополь (на 2018 год), количество крымских татар

3.5. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму различной национальности

С 2016 года в Крыму выявлено 25 детей с диагнозом ССЛ.

Из них: 2-е детей армянской национальности, 1 ребенок (со слов родителей) - славянской национальности, 1 ребенок – лезгин и 21 ребенок - крымско-татарской национальности (рисунок 3.34).

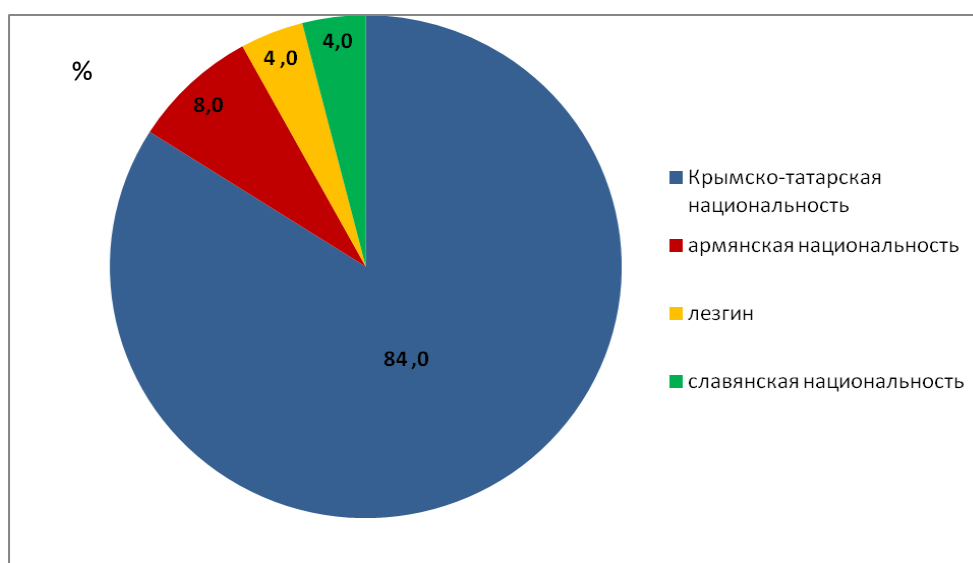


Рисунок 3.34 - Этнические группы пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму (%)

У каждой этнической группы имеются особенности течения ССЛ.

У всех пациентов армянской национальности, как и у крымско-татарских пациентов, отмечались периодические приступы лихорадки, сопровождаемые болями в животе, тошнотой, рвотой, болями в коленных и тазобедренных суставах, высокой серологической активностью. Рожеподобные высыпания у пациентов данной этнической группы не отмечались. Оба пациента получали терапию колхицином в дозе 1.5 мг/сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

У 1 пациента – лезгина отмечались жалобы на периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, сопровождаемые болями в животе и умеренной серологической активностью. У ребенка отмечаются периодическое повышение белка в моче более 1 г/л. На данный момент при проведении биопсии с иммуногистохимическим исследованием тонкого кишечника у пациента не отмечалось амилоидоза. Однако, учитывая аналогичную симптоматику у отца пациента с формированием амилоидоза почек и трансплантацией обеих почек, нами был расценен диагноз как 3 фенотип ССЛ и назначена терапия колхицином в дозе 1.5 мг/сутки.

У 1-го пациента славянской национальности (со слов родителей) ССЛ клинически проявлялась периодическими подъемами температуры до субфебрильных цифр, которая сопровождалась экссудативным плевритом, высокой серологической активностью, рожеподобными высыпаниями.

Также имелись отличия патогенных вариантов в гене MEFV в разных этнических группах, объясняющие особенности клинического течения ССЛ.

Генетическая характеристика пациентов с ССЛ представлена на рисунке 3.35.

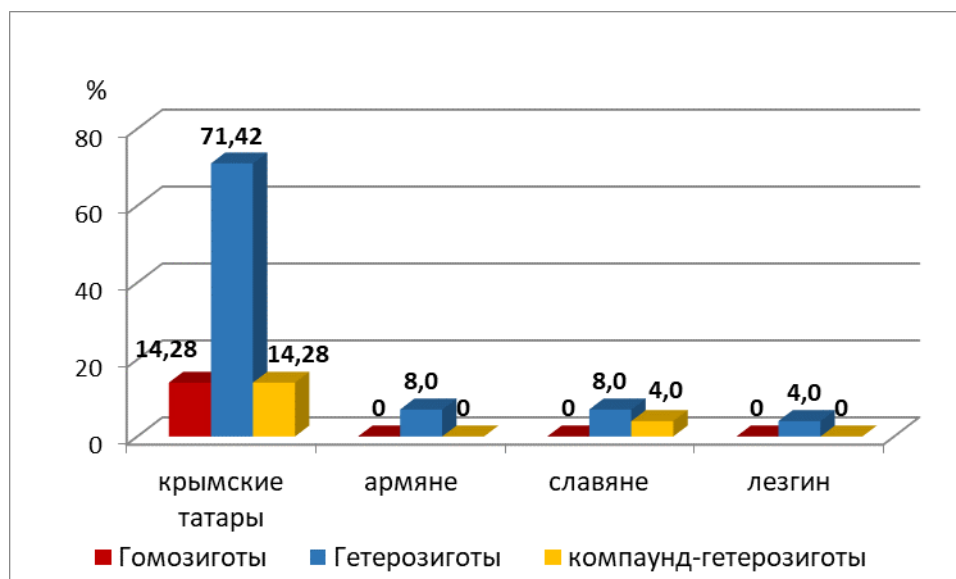


Рисунок 3.35 - Распределение патогенных вариантов в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой разных этнических групп в Крыму.

Наиболее часто встречаемые патогенные варианты в гене MEFV представлены на рисунке 3.36

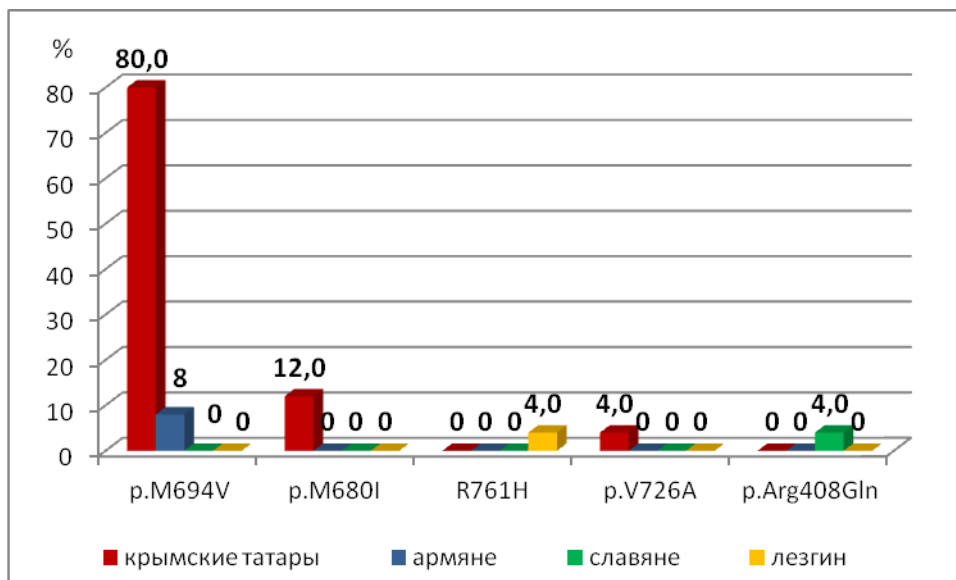


Рисунок 3.36 - Патогенные варианты в гене MEFV среди пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой среди всех этнических групп в Крыму.

Наиболее часто встречающийся патогенный вариант M694V в гене MEFV у 22-ти пациентов (88,0%), из них - у 20-ти пациентов (80,0%) крымско-татарской национальности, у 2-х пациентов (8,0%) армянской национальности. Менее часто встречаемый, однако относящийся к высокопенетрантным патогенным, вариант в гене MEFV – M680I, встречался у 3-х пациентов (12,0%) крымско-татарской национальности. Низкопенетрантные варианты гена R761H и Arg408Gln встречались только у пациента-лезгина (4,0%) и 1 пациента славянской национальности (4,0%) соответственно.

Учитывая, что большинство пациентов (84,0%), страдающих ССЛ были крымско-татарской национальности, в наше исследование были включены только дети с ССЛ крымско-татарской национальности.

3.6. Результаты генетического обследования здорового взрослого населения крымско-татарской национальности Республики Крым

Было проведено скрининговое исследование 128 здоровых взрослых (старше 18 лет) добровольцев крымско-татарской национальности из 25 районов и городов Крыма и г. Севастополя. Проведено генетическое обследование мутаций в гене MEFV в 10-м экзоне. Были выявлены носители патогенных вариантов среди 13-ти человек (10.2% исследуемых).

Среди исследуемых выявлен 1 здоровый носитель (7,0%) патогенного варианта в гомозиготном состоянии и 12 носителей (93,0%) патогенного варианта в гетерозиготном состоянии (рисунок 3.37).

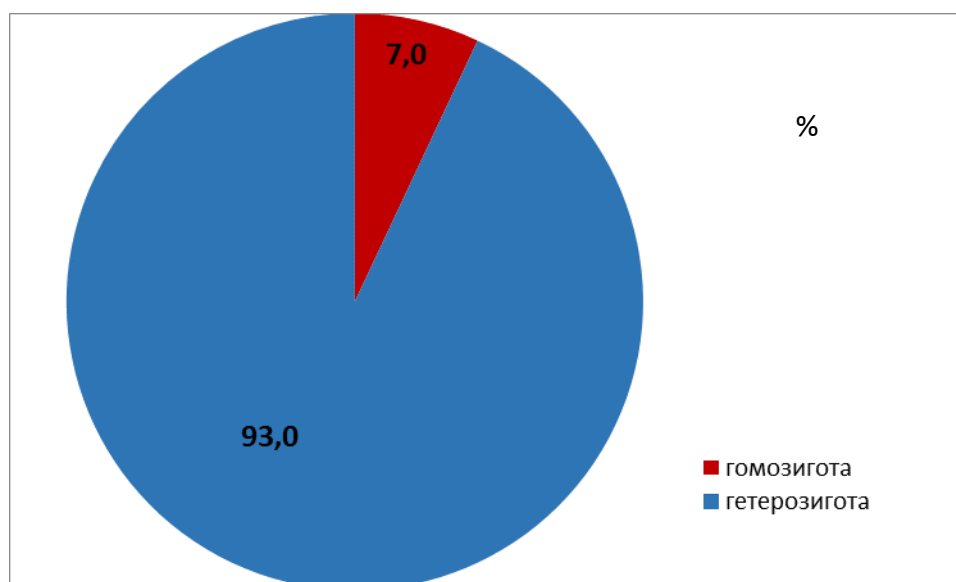


Рисунок 3.37 - Типы патогенных вариантов в 10-м экзоне гена MEFV среди взрослых здоровых лиц крымско-татарской национальности

Распределение вариантов патогенных вариантов гена среди группы взрослых здоровых, исследуемых крымско-татарской национальности представлены на рисунке 3.38.

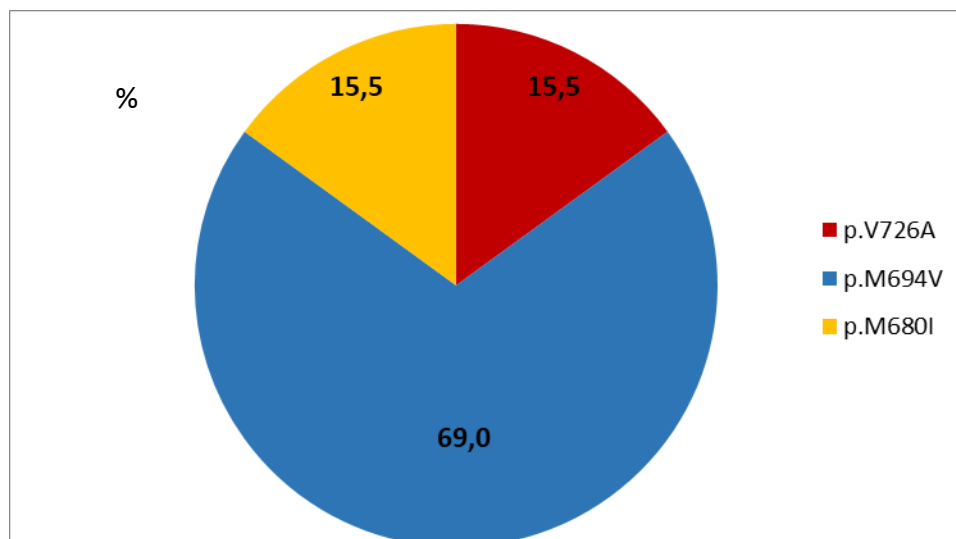


Рисунок 3.38 - Варианты мутаций в гене MEFV среди взрослых здоровых носителей крымско-татарской национальности

Патогенные варианты у взрослых здоровых добровольцев крымско-татарской национальности: M694V – у 69,0% (9 исследуемых), V726A, M680I – у 15,5% (2 исследуемых) соответственно.

Необходимо отметить, что все взрослые добровольцы считали себя здоровыми и не имели клинических признаков ССЛ.

Учитывая, что среди взрослых здоровых добровольцев крымско-татарской национальности, было выявлено 10.2% бессимптомных носителей патогенного варианта в гене MEFV, опираясь на скрининговые исследования среди турецкого населения (выявлено 10,0% бессимптомных носителей патогенных вариантов в гене MEFV), можно предположить, что в Крыму 10% населения крымско-татарской национальности являются носителями данного патогенного варианта – примерное число носителей 200 человек.

ГЛАВА IV. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ДРУГИМИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.

Семейная средиземноморская лихорадка является «диагнозом исключения». Необходимо исключить инфекционную патологию (бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, глистные инвазии, туберкулез), гемобластозы, аутоиммунные заболевания.

Учитывая, что все пациенты, которым были исключены вышеприведенные заболевания, имели клинику, сходную с ССЛ (периодическая лихорадка, высыпания на коже, суставной синдром, сопровождаемые высокой серологической активностью), поэтому было необходимо провести дифференциальную диагностику периодических лихорадок с другими аутовоспалительными заболеваниями. С целью проведения дифференциальной диагностики, данным пациентам было проведено полное молекулярно-генетическое обследование - NGS-панель. Однако не у всех пациентов были выявлены патогенные варианты в гене MEFV. Были обнаружены другие варианты генов, приводящие к более редким аутовоспалительным заболеваниям.

Ниже приведены клинические случаи дифференциальной диагностики с другими аутовоспалительными заболеваниями, которые встречались в нашей клинической практике в ходе исследования в течение последних 4 лет.

Семейный случай ССЛ в Республике Крым (оба родителя и 7 детей).

В 2016 году в ГБУЗ РК РДКБ г. Симферополя поступила девочка 8 лет, по национальности крымская татарка с жалобами на периодические боли и отечность в коленных и голеностопных суставах, утреннюю скованность до 1 часа, на фоне повышения температуры до фебрильных цифр, сопровождаемые болями в животе и диспепсическими расстройствами.

Данные жалобы беспокоят в течение полугода с периодичностью 1 раз в месяц. Объективно: отечность коленных, голеностопных суставов, местно над суставами температура повышена, движения в них ограничены из-за боли, температура тела 38.3°C , высокая серологическая активность – повышение СОЭ, СРБ. В результате обследования диагностирован ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, олигоартрит. Назначена терапия диклофенаком, метотрексатом и фолиевой кислотой. Через 4 дня температура тела нормализовалась, суставной синдром купирован, серологическая активность (СОЭ, СРБ) снизились. Через месяц ребенок вновь обратился повторно с аналогичными жалобами. Была заподозрена семейная средиземноморская лихорадка, проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация в 10-м экзоне гена MEFV M694V в гомозиготном состоянии. Ребенку был назначен колхицин с постепенным увеличением дозы до 2 мг/сутки. Частота и интенсивность приступов уменьшились. Ребенок был направлен в ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где ей была инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг/месяц и колхицином 1.5 мг/сутки. Однако у ребенка сохранялись приступы лихорадки, сопровождаемые болями в животе и рвотой, суставным синдромом. На фоне приступа у ребенка появилась геморрагическая сыпь на коже в области подбородка (рисунок 3.39).



Рисунок 3.39 - Геморрагические высыпания в области подбородка у пациентки с семейной средиземноморской лихорадкой

Доза канакинумаба была увеличена постепенно до 4 мг/кг/месяц до достижения клинико-лабораторной ремиссии.

Через 4 месяца в хирургическое отделение ГБУЗ РК РДКБ г. Симферополя обратились родители пациентки с ребенком 1,5 лет (братом) с жалобами на острую боль в животе, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью на высоте лихорадки (рисунок 3.40), болями в мышцах нижних конечностей и высокой серологической активностью (СОЭ - 58 мм/час, СРБ - 47 мг/л).



Рисунок 3.40 - Пятнисто-папулезная сыпь на лице и туловище у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой

Был заподозрен острый аппендицит. Ребенку была проведена аппендэктомия, при гистологическом исследовании удаленного отростка и обнаружены признаки асептического воспаления. В течение трех дней температура тела нормализовалась, серологическая активность снизилась. Через две недели у ребенка вновь появляются жалобы на острую боль в животе, сопровождаемую рвотой на высоте лихорадки, появляется отечность и боль в обоих голеностопных суставах, отечность и гиперемия мошонки (рисунок 3.41).



Рисунок 3.41 - Отечность мошонки у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой

Учитывая, что у старшей сестры выставлен диагноз ССЛ, ребенку назначен колхицин с постепенным увеличением дозы до 2 мг/сутки. Интенсивность приступов уменьшилась, однако частота и высокая серологическая активность сохранялась. Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, выявлена мутация в 10-м экзоне гена MEFV M694V в гомозиготном состоянии. Ребенок был направлен в ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где ему была инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг/месяц. Однако у ребенка сохранялись приступы лихорадки, сопровождаемые болями в животе

и рвотой, суставным синдромом, пятнисто-папулезной сыпью на теле. Доза канакинумаба была увеличена до 3 мг/кг/месяц + колхицин 1,5 мг/сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Повторно обратились родители вышеуказанных пациентов с братом (3 года) с жалобами на эпизоды повышения температуры до 39,5⁰С, повторяющиеся 1 раз в неделю, плохо купировались антипиретиками, транзиторный синовит с локальной гиперемией обоих коленных, правого голеностопного сустава во время приступа лихорадки, эпизодически - мелкоточечная сыпь (на высоте лихорадки), утренняя скованность более часа в коленных и голеностопных суставах. В момент эпизода лихорадки отмечалась высокая серологическая активность (повышение СОЭ, СРБ), в межприступный период лабораторные показатели нормализовывались. В связи с типичной клинической картиной и семейным анамнезом был установлен диагноз ССЛ, было проведено молекулярно-генетическое обследование ребенка, выявлена мутация с.2080А>G, р.М694 в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Был назначен колхицин с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг/сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Родители вышеперечисленных пациентов обратились с ребенком 6-ти лет с жалобами на эпизоды лихорадки до 39-40⁰С, сопровождающиеся болями в животе, рвотой, болями в голеностопном суставе, эпизодами крупнопятнистой зудящей сыпи на теле, отечность и гиперемия правого уха (рисунок 3.42).



Рисунок 3.42 - Отечность ушной раковины у ребенка с семейной средиземноморской лихорадкой

Данные жалобы беспокоили с рождения, однако за последние месяцы частота и интенсивность увеличились до 1 раз в неделю. В связи с типичной клинической картиной и семейным анамнезом был установлен диагноз ССЛ, было проведено молекулярно-генетическое обследование ребенка, выявлена мутация с.2080A>G, р.М694 в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Был назначен колхицин с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг/сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Родители вышеперечисленных пациентов обратилась с ребенком 11-и лет (сестрой) с жалобами на головные боли в течение 4-х лет, повышением температуры до фебрильных цифр 2 раза в неделю, на высоте лихорадки - крупнопятнистая рожеподобная зудящая сыпь по всему телу. Около 6 месяцев назад появились боли в правом коленном суставе, около 3 недель назад периодическая боль в правом тазобедренном суставе с резким ограничением движений в нем. Учитывая семейный анамнез, диагностирована ССЛ, выявлен патогенный вариант с.2080A>G, р.М694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин в дозе 1,5 мг в сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Сестра пробанда вышеперечисленных пациентов в возрасте 8-и лет поступила с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, плохо купируемая антипиретиками, крупнопятнистую рожеподобную сыпь на высоте лихорадки, боль в икроножных мышцах, голеностопных суставах, боли в животе, сопровождаемые рвотой, диареей. Проведена генетическая диагностика – выявлен патогенный вариант с.2080A>G, р.М694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии, была назначена терапия колхицином, с постепенным увеличением дозы до 2 мг/сутки с недостаточной эффективностью. У ребенка возникла тошнота, рвота, диарея, повышение АЛТ, АСТ более 3-х норм (выше 200 Ед/мл). В связи с непереносимостью и неэффективностью терапии, ребенок был направлен в ФГАУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где ей была инициирована терапия канакинумабом в дозе 2 мг/кг/месяц с декабря 2018 года. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Сестра пробанда вышеперечисленных пациентов в возрасте 1.5 лет поступила с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, плохо купируемая антипиретиками, крупнопятнистую рожеподобную сыпь на высоте лихорадки, боль в коленных и тазобедренных суставах, невозможность встать на ноги, боли в животе, сопровождаемые рвотой, диареей. Данные жалобы возникли в возрасте 1 года 2 месяцев. Проведена генетическая диагностика – выявлен патогенный вариант с.2080A>G, р.М694V в гене MEFV в компаунд-гетерозиготном состоянии, была назначена терапия колхицином в дозе 0.5 мг в сутки в марте 2021 г. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Родители: Отец: с раннего детства беспокоили жалобы на периодическое повышение температуры до фебрильных цифр 1 раз в неделю, плохо купируемую антипиретиками, появление рожеподобной, крупнопятнистой зудящей сыпи на высоте лихорадки по всему телу, боли в животе, сопровождаемые рвотой и жидким стулом, боли в суставах верхних и нижних конечностей, пояснично-крестцовом отделе позвоночника. У отца

была выявлена мутация с.2080A>G/G, р.М694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Диагностирована ССЛ. Назначен колхицин в дозе 0.5 мг 3 р/д, которая частично улучшила состояние пациента, при увеличении дозы колхицина до 3 мг в сутки, лихорадка и другие проявления ССЛ купировались, но появлялась непереносимость препарата (боли в животе, спазмы, диарея, рвота). В связи с неэффективностью и непереносимостью терапии колхицином 2 мг/кг/сутки, инициирована терапия канакинумабом в дозе 150 мг/месяц с достижением клинико-лабораторной ремиссии. При обследовании, у отца также обнаружен двусторонний сакроилиит, наличие антигена HLA-B27, был выставлен второй диагноз: анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева). Сочетание ССЛ и болезни Бехтерева описана в литературе, как наиболее частые коморбидные заболевания. Дед и прадед по отцовской линии предъявляли те же жалобы с ранних лет, умерли в возрасте 40-45 лет от неуточненного заболевания почек, что не позволяет исключить наличие амилоидоза как типичного осложнения ССЛ, учитывая семейный анамнез. В связи с неэффективностью и непереносимостью терапии колхицином в дозе 2 мг/кг/сутки, инициирована терапия канакинумабом в дозе 150 мг/месяц с достижением клинико-лабораторной ремиссии.

Мать: предъявляла жалобы на периодические боль в животе, сопровождаемую субфебрилитетом. Данные жалобы беспокоили 1 раз в 2-3 месяца. Выявлена мутация с.2080A>G, р.М694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Получала терапию колхицином в дозе 1 мг в сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Мать и отец являлись носителями мутации в гене MEFV в 10-м экзоне М694V. У отца была выявлена мутация в гомозиготном состоянии, у матери – в гетерозиготном состоянии. 7 детей: 2-е из них имеют мутацию в гомозиготном состоянии, остальные 5 – в гетерозиготном состоянии (рисунок 3.43).

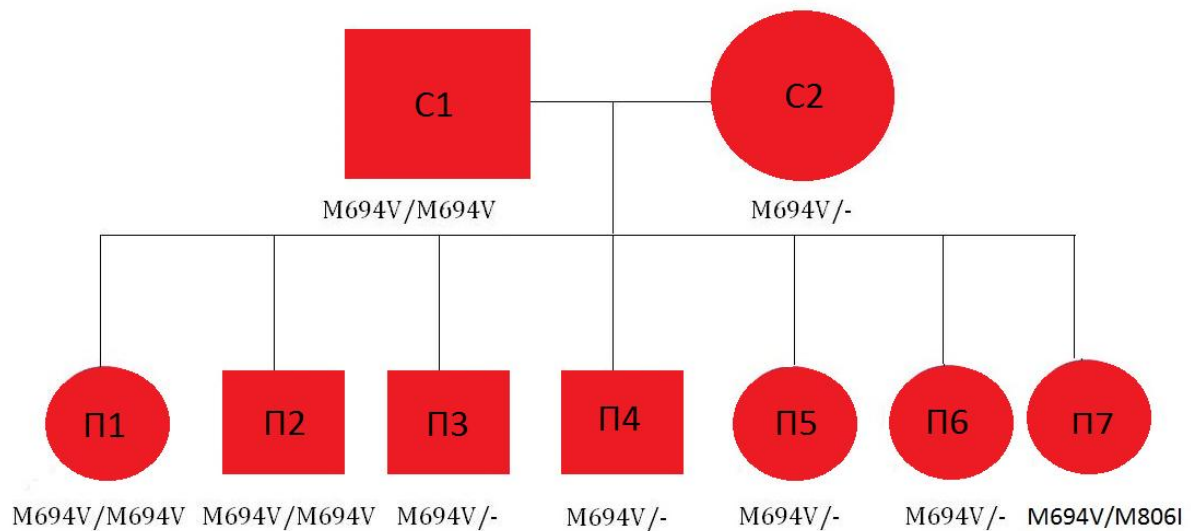


Рисунок 3.43 - Родословная семьи с семейной средиземноморской лихорадкой

Необходимо отметить, что все члены семьи, независимо от варианта мутации, имели клинические проявления заболевания.

Дифференциальная диагностика с синдромом дефицита мевалонат-киназы. Клинический пример

Ребенок 3 лет, крымско-татарской национальности поступил в ГБУЗ РК РДКБ г. Симферополя с жалобами на геморрагические высыпания на нижних конечностях (рисунок 3.44), боли в животе, рвоту, диарею, боли и отечность голеностопных и коленных суставов, интенсивные боли в икроножных мышцах, головную боль, периодическую лихорадку.



Рисунок 3.44 - Геморрагические высыпания при синдроме дефицита мевалонаткиназы

При сборе анамнеза было выявлено, что с рождения ребенка беспокоит периодическая лихорадка, повторяющаяся 1 раз в месяц (от 3 до 7 дней), с болями в животе, лейкоцитозом, тромбоцитозом, высокой серологической активностью, частые респираторные инфекции, острые кишечные инфекции с рождения, с 2-х ростковой цитопенией, гепатоспленомегалией. Проведено 3 биопсии костного мозга (исключен гемобластоз), биопсия печени – криптогенный гепатит?

Заподозрен аутовоспалительный синдром (синдром дефицита мевалонаткиназы), в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было проведено молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови, выявлена мутация в гене MVK в 5-м экзоне с.404C>T, в 11 экзоне с.1129G>A p.V3771 в компаунд-гетерозиготном состоянии. Выставлен диагноз: СДМК (гипериммуноглобулинемия D). Инициирована терапия канакинумабом в дозе 3.5 мг/кг 1 раз в 2 месяца, достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Дифференциальная диагностика с синдромом дефицита аденозиндеаминазы 2 типа (DADA-2 синдром). Клинический пример

Ребенок крымско-татарской национальности, обратился в возрасте 8-ми лет с жалобами на периодическую лихорадку до 40⁰С, выраженными болями в мышцах голеней, гепатоспленомегалией, 3-х ростковой цитопенией, повышением уровня АЛТ, АСТ более, чем в 3 раза (выше 200 Е/мл). Из анамнеза заболевания: ребенок болен с 6-и месячного возраста, когда впервые поступил в детскую инфекционную больницу с жалобами на лихорадку, кашель. При обследовании выявлена анемия, гепатолиенальный синдром. Переведен в отделение врожденной и наследственной патологии. При обследовании выявлена анемия 2-3 степени без ответа на ферротерапию, сепсис, гипогаммаглобулинемия. Проведена терапия коломицином, ВВИГ, гемотрансфузия. Температура нормализовалась, размеры печени, селезенки уменьшились, в последующем нормализовались. Проведена биопсия костного мозга в сентябре 2008 г. Заключение: аплазия эритроидного ростка. Исключен гемобластоз, гемофагоцитоз. Был зависим от гемотрансфузий: переливания эритроцитов 1 раз в 3-4 недели. Получал терапию преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут с ответом на терапию. В 8-ми летнем возрасте - апластический криз. Проведена терапия преднизолоном с полным эффектом. В возрасте 9-ти лет отмечалась периодическая лихорадка по 1-2 дня в неделю. В феврале 2018 г. проведена биопсия костного мозга, исключен гемобластоз. 24.10.2018 г. (9 лет) консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, для верификации диагноза проведено генетическое исследование панель NGS. Выявлена мутация в гене CECR1: в экзоне 2 обнаружена однонуклеотидная замена в гомозиготном состоянии с.39С>Ар.С13, выставлен диагноз: дефицит аденозиндеаминазы-2 (DADA2). Инициирована терапия этанарцептом в дозе 35 мг п/к еженедельно, ВВИГ. Достигнута клиническая ремиссия. Сохраняется гепатоспленомегалия, 3-х ростковая цитопения. От аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток мать отказалась.

Дифференциальная диагностика с интерферопатиями: синдром CANDLE. Клинический пример

Ребенок славянской национальности впервые обратился в возрасте 9-и месяцев с жалобами на высыпания сосудистого характера на коже конечностей, туловища, лица, не зудящие, появляющиеся самостоятельно без нарушения диеты, самостоятельно купирующиеся (Рисунок 3.45).



Рисунок 3.45 - Характерные кожные высыпания при синдроме CANDLE

Анамнез заболевания: впервые высыпания появились на 3-й день после рождения (на лице три пятна сосудистого характера), которые постепенно распространялись, через 1 месяц высыпания появились на верхних и нижних конечностях. В 5,5 месяцев отмечался отек верхних и нижних конечностей, который был купирован введением преднизолона. В июне 2017 г. ребенок стал жаловаться на слабость в ногах с утренней скованностью до 20 минут. Появились контрактуры пястно-фаланговых суставов, гелиотропный отек. Ребенок консультирован в НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой. Выставлен диагноз: ювенильный идиопатический дерматомиозит. Ребенок получал метотрексат 15 мг/м²/неделю; гидроксихлорохин 50 мг в сутки. В сентябре 2017 г. появилась отёчность левого коленного сустава, боль в коленных и голеностопных суставах, высыпания на коже – без динамики, на

туловище, верхних и нижних конечностях появились участки липодистрофии, асимметрия комочков Беша, участки миотрофии на конечностях (рисунок 3.46).



Рисунок 3.46 - Липодистрофии при синдроме CANDLE (клинически и по УЗИ-данным)

Направлен в педиатрическую клинику Санкт-Петербурга, заподозрен аутовоспалительный синдром (протеасомное заболевание CANDLE-синдром), мутация в гене не выявлена. Назначен тофацитиниб 3.75 мг в сутки с неполным эффектом. В январе 2019 г. доза тофацитиниба увеличена до 5 мг в сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Дифференциальная диагностика с интерферопатией: SAVI-синдром. Клинический пример.

Ребенок крымско-татарской национальности. Впервые обратился в возрасте 8-и месяцев с жалобами на отставание в физическом и умственном развитии, (наблюдались у генетика с подозрением на синдром Мебиуса) (рисунок 3.47). Также у ребенка были жалобы на периодическую лихорадку, высыпания на коже эритематозного характера, переходящие в крупные экхимозы, оставляющие участки липодистрофии, боли в икроножных

мышцах, отечность голеностопных и коленных суставов с ограничением движений в них.



Рисунок 3.47 - Эритематозная сыпь на коже при SAVI-синдроме

Родители ребенка предъявляли жалобы на сыпь в области голеней, бёдер, частые острые респираторные заболевания, периодическую лихорадку 1 раз в 2-3 месяца, отечность голеностопных и коленных суставов, диспропорциональность туловища и лица, отставание физического и психоэмоционального развития появились с рождения. Также беспокоили жалобы на мигрирующие крупные, незудящие, эритематозные высыпания (вначале на животе, затем на нижних конечностях), постепенно пятна регрессируют, оставляя экхимозы, периодическая отечность коленных и голеностопных суставов (рисунок 3.48).

После исчезновения экхимозов оставались участки липодистрофии, амиотрофии.

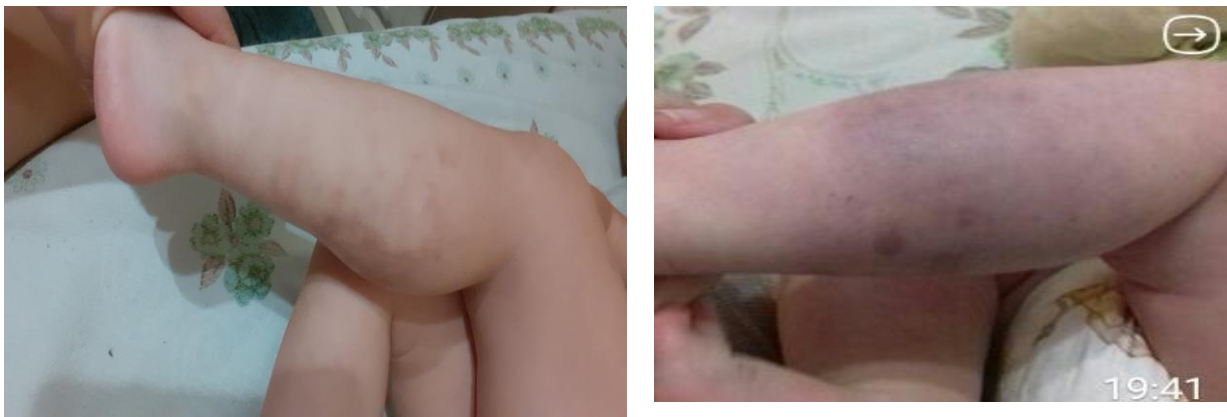


Рисунок 3.48 - Экхимозы с липодистрофией при SAVI-синдроме (стадии)

При осмотре дисгармоничность развития, диспропорциональность туловища, лица с липодистрофиями и амиотрофиями (отсутствие комочков Биша, диспропорциональность лица с отставанием лицевого отдела черепа). Были исключены TORCH-инфекции, гематологические заболевания, заподозрена интерференопатия. Проведено молекулярно-генетическое исследование (ДГОИ НМИЦ им. Дмитрия Рогачева), выявлена мутация в гене TMEM 173 c.505c>T, p. Agr169Trp, в гетерозиготном состоянии, выставлен диагноз: STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в детском возрасте — синдром SAVI. Назначен тофацитиниб в дозе 12,5 мг/сутки, ВВИГ 0.5 г/кг 1 раз в месяц. Достигнута неполная клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Дифференциальная диагностика с ювенильным идиопатическим артритом с системным началом. Клинический пример.

Впервые родители ребенка обратились в возрасте 8-и месяцев с жалобами на периодическую лихорадку, крупно-пятнистую сыпь на теле на высоте лихорадки, боль и ограничение движений в нижних конечностях.

Анамнез заболевания: вышеперечисленные жалобы появились в мае 2020 г. При обследовании - лабораторно: анемия, высокая серологическая активность. Исключены системные заболевания соединительной ткани, генерализованная инфекция, гемобластоз. Выставлен предварительный

диагноз: Ювенильный идиопатический артрит с системным началом, аутовоспалительный синдром? Проведено молекулярно-генетическое обследование. Лихорадка и суставной синдром купированы ибупрофеном, сохраняются высыпания. Обратилась на контроль через 3 месяца с жалобами на амиотрофию, снижение массы тела, анемию 2 степени, отечность, деформацию и ограничение движений в коленных, лучезапястных, голеностопных и локтевых суставах, контрактуры вышеперечисленных суставов (рисунок 3.49).



Рисунок 3.49 - Суставной синдром при системной форме ювенильного идиопатического артрита

Лихорадка и сыпь не возобновлялись. Проведена пункция правого коленного сустава с внутрисуставным введением дипроспана 0,5 мл. Назначен метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг. По результатам молекулярно-генетического исследования – патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие первичного иммунодефицита и аутовоспалительных заболеваний не выявлено. Выставлен диагноз: ЮИА с системным началом. Ребенок

направлен в Педиатрическую клинику Санкт-Петербургского медицинского университета, назначена терапия тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг 1 раз в 14 дней, метотрексат 15 мг/м²/неделю. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Дифференциальная диагностика с суставной формой ювенильного идиопатического артрита (анкилозирующего спондилита). Клинический пример.

Девочка крымско-татарской национальности, впервые обратилась в возрасте 7 лет. Заболевание впервые возникло в 2011 г. Появился стойкий суставной синдром более 3-х месяцев в коленных суставах, утренняя скованность более 1 часа, были вовлечены коленные, голеностопные и тазобедренные суставы, лихорадка в утренние часы, полиадения - выставлен диагноз ЮИА с системным началом. На фоне проводимой терапии метотрексатом 15 мг/м²/неделю сохранялось прогрессирование суставного синдрома. Назначен метилпреднизолон 16 мг/сутки, увеличена доза метотрексата до 20 мг/м²/неделю.

В августе 2013 г. назначена биологическая терапия препаратом адалимумаб – достигнуто частичное улучшение, сохранялся суставной синдром. С июня 2014 г. смена терапии ГИБП на тоцилизумаб, отмена метилпреднизолона, сохранялись признаки активного артрита лучезапястных суставов и мелких суставов обеих кистей рук, боль в тазобедренных суставах. В ноябре 2015 г. появились боли и ограничение движений в тазобедренных суставах (деформирующий артроз). Проведено эндопротезирования обоих тазобедренных суставов в 2016 и 2017 гг. В 2019 г. из-за неэффективности терапии тоцилизумабом, прогрессированием суставного синдрома (кисти, лучезапястные, локтевые, голеностопные и коленные суставы) – смена терапии обратно на адалимумаб. Купирован суставной синдром, однако в возрасте 17 лет у ребенка появились жалобы на периодическую лихорадку с частотой 1 раз в 2-3 недели в течение 3-4-х дней,

сопровождаемую болями в животе, тошнотой, болями, отечностью и ограничением движений в коленных, голеностопных и лучезапястных суставов. На высоте лихорадки выявлена высокая серологическая активность, которая нормализовалась через 3-4 дня. Заподозрена ССЛ.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена мутация в 10-м экзоне гена MEFV компаунд-гетерозигота p.M6801/p.V726A, HLA B27. Выставлен диагноз: ЮИА, серонегативный, полиартикулярный вариант, HLA-B27 ассоциированный. ССЛ. К терапии метотрексатом в дозе 10 мг/м²/неделю, адалимумабом, добавлен колхицин в дозе 1,5 мг в сутки. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Национальные особенности распределения редких аутовоспалительных заболеваний в Крыму.

Распределение по национальности пациентов с более редкими аутовоспалительными синдромами:

- интерференопатии: 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;
- ребенок с системной формой ЮИА крымско-татарской национальности;
- ребенок с анкилозирующим спондилоартритом и ССЛ крымско-татарской национальности.

Среди всех детей с аутовоспалительными заболеваниями в Крыму 85 % составили пациенты крымско-татарской национальности (рисунок 3.50).

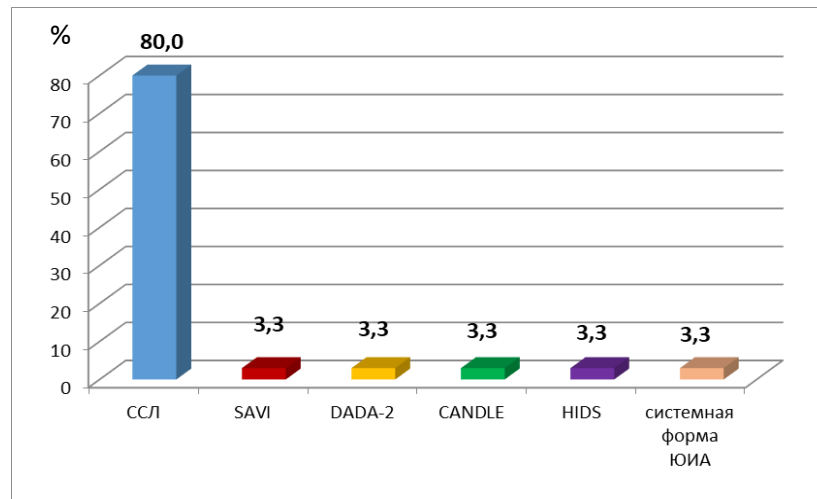


Рисунок 3.50 - Особенности распределения редких аутовоспалительных заболеваний в Крыму (%)

Среди всех аутовоспалительных заболеваний большую часть представляли пациенты крымско-татарской национальности – 80,6% (рисунок 3.51)

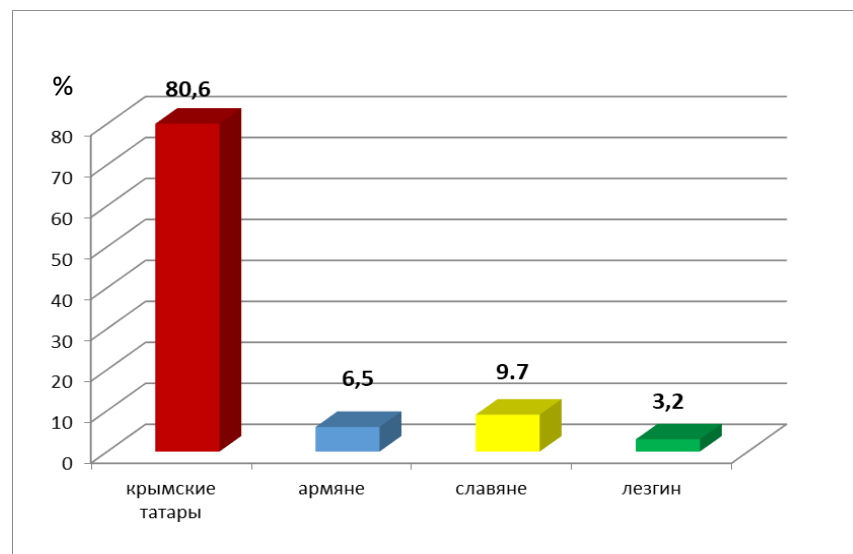


Рисунок 3.51 - Национальные особенности распределения редких аутовоспалительных заболеваний в Крыму (%)

Однако, учитывая малую выборку и редкость данной патологии, редкие аутовоспалительные заболевания не были включены в основную группу исследований и приведены в виде клинических примеров и дифференциальной диагностики периодических лихорадок.

ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании дано описание педиатрических случаев ССЛ в Республике Крым среди пациентов крымско-татарской национальности.

Надо отметить, что наблюдаются дети и других национальностей (2 ребенка - армянской национальности, 1 ребенок - славянской национальности, 1 ребенок - лезгин). Однако дети, страдающие ССЛ крымско-татарской национальности, составили 84,0 % от общего количества детей, наблюдающихся с ССЛ в Республике Крым.

Диагностика ССЛ является преимущественно клинической. Разработаны 6 наборов диагностических тестов, из которых только последние критерии Eurofever/PRINTO содержат пункт о диагностической роли мутации в гене MEFV [56, 57, 66, 72, 73]. До выхода критериев Eurofever/PRINTO в 2019 г. наиболее распространенными в клинической практике были критерии Tel-Nashomer 1997 г., в которых в качестве одного из диагностических критериев учитывалась этническая группа пациентов, в которую входили еврей-сефарды, арабы, армяне и турки [56]. В последних клинических критериях Eurofever/PRINTO также одним из критериев указывалось Восточно-Средиземноморское происхождение пациента, к которым авторы относили турок, армян, евреев-сефардов, арабов [72, 73].

Указаний на то, что крымские татары могли бы входить в целевую группу нет, равно как и географически крымские татары, населяющие Крымский полуостров, не имеют прямого географического происхождения к региону Восточного Средиземноморья. По нашему мнению, этот факт, возможно, стоит рассматривать как один из ключевых в вопросах гиподиагностики ССЛ в группе крымских татар. В настоящее время высокий уровень миграция населения, межнациональные браки зачастую затрудняют самоидентификацию индивидуума.

Носительство патогенных вариантов гена MEFV наиболее распространена среди армян (носители компаунд-гетерозигот составляют

42.5%, а носители гомозигот – 14.5%), частота носительства - 1:4-5 (распространенность 1:100); евреев, населяющих средиземноморский регион - 1:5-8 (распространенность – 1:250); турок – 1:7 (распространенность 1:395), арабов – 1:5 (распространенность 1:100) [3-5]. Частота бессимптомного носительства у армян - 1:4, евреев и турок - 1:4 [3-5].

Описаны случаи, когда география проживания влияла на течение заболевания. Например, дети турецкого происхождения, проживавшие в Германии и других странах Западной Европы, имели более легкое течение заболевания, по сравнению с родственниками в Турции [5, 139]. Однако, у взрослых пациентов турецкого происхождения, проживавших в Германии, не выявлено различий, по сравнению с пациентами, проживавшими в Турции [37, 54].

Среди особенностей клинической картины у пациентов крымско-татарской национальности следует отметить большую долю детей с дебютом младше 2 лет – 44,0%, с дебютом младше 5 лет – 55,0% по сравнению с литературными данными (до 2-х лет – 15,0%, до 5-ти лет – 60,0%) [112].

Второй особенностью следует отметить меньшую частоту детей с перитонитом – 76%, по сравнению с литературными данными, 82-96% [88]. Боли в грудной клетке, связанные с плевритом, были у 14% пациентов, что в целом соответствует литературным данным (менее 18%), это объясняет увеличение доли пациентов с плевритом, пропорционально возрасту [111, 173].

Частота артрита в нашей когорте составила 100,0%. Это является наиболее высоким показателем для детей с ССЛ по сравнению с другими популяциями. Так, частота артрита в арабских странах среди детей с ССЛ составляет до 37,0%, в Турции - до 47,0% и наибольшая частота среди евреев-сефардов – 77,0% [37, 38, 166, 173]. В большинстве случаев частота артрита коррелирует с частотой носительства высокопенетрантного аллеля M694V, частота которого в нашей когорте является одной из самых высоких из известных – 90,47%, тогда как в турецкой популяции частота аллеля в

общей группе пациентов с ССЛ составляет 68,5%, в группе пациентов с острым артритом 63,0% [111]. Известно, что рецидивирующий артрит является независимым предиктором развития АА-амилоидоза, что указывает на факт клинической и прогностической значимости артрита у пациентов с ССЛ [67, 68]. Следует отметить, что интенсивные боли в нижних конечностях, встречающиеся у 50-66,0% пациентов с ССЛ, у наших пациентов были выявлены в 100,0% [84, 111]. Частота рожеподобных высыпаний составила 28,57 %, что соответствует литературным данным: 3-46,0% [111, 159]. Так же как артрит, интенсивные боли в нижних конечностях, так и рожеподобные высыпания ассоциированы с носительством высокопенетрантного аллеля M694V. В группе пациентов с рожеподобными высыпаниями частота аллеля M694V была практически в 2 раза выше, чем в общей группе пациентов [111, 159]

В нашей группе пациентов с рожеподобными высыпаниями все пациенты имели мутацию M694V в гетерозиготном (35,0%) или гомозиготном состоянии (10,0%). Изучение распространенности мутаций показало, что наиболее частой была мутация M694V – 90,47%, что превышает литературные данные: от 36,0% - в Армении и Сирии до 65,0% - у евреев [4, 40, 41].

При изучении эффективности терапии, нежелательные явления были зарегистрированы у 2 пациентов (9,5%), получавших колхицин: диаррейный синдром (n=2), приведшее к отмене колхицина и назначению ГИБП и транзиторное увеличение активности печеночных ферментов, требовавшее временного перерыва в терапии.

Учитывая генетическое родство, был проведен сравнительный анализ динамики течения ССЛ между пациентами крымско-татарской и турецкой национальности. Распределение мутаций среди крымско-татарских пациентов с ССЛ составило: 14,28% гомозиготные мутации, 71,42% гетерозиготные мутации, 14,28% - компаунд-гетерозиготные варианты.

Среди турецкого населения с ССЛ: 45,0% гомозиготные мутации, 25,0% гетерозиготные мутации, 30,0% компаунд-гетерозиготы.

Необходимо отметить, что у пациентов крымско-татарского происхождения встречается больший процент пациентов с гетерозиготной мутацией, имеющих клинические проявления заболевания, чем описаны в литературе. Распределение вариантов мутаций среди крымско-татарских пациентов: 71,42% пациентов являются носителями мутации М694V, что гораздо выше, чем описано в литературе среди других этнических групп; среди турецкого населения 68,5% пациентов являются носителями высокопенетрантной мутации М694V, что соответствует литературным данным [144].

В среднем дебют заболевания у крымско-татарских пациентов более ранний – 2 года, чем у турецких пациентов. Период от момента начала заболевания до постановки диагноза в Крыму в 4,6 г., а в Турции – 1,8 лет, и превышает в 2 раза, но соответствует данным литературы - в странах, где ССЛ является редким заболеванием, среднее время от момента дебюта заболевания до момента установления диагноза составляло 5,5 лет. Клиническая картина ССЛ у пациентов турецкой национальности значительно отличается от клинической картины пациентов крымско-татарской национальности. Лихорадка и артрит преобладают у пациентов крымско-татарской национальности (100,0%), у турецких пациентов лихорадка отмечается у 82,5%. У крымско-татарских пациентов отмечается преобладание суставного синдрома у 100,0%, артралгии у 100,0% пациентов. Боли в грудной клетке у турецких пациентов встречались чаще (30,0%), чем в группе исследуемых крымско-татарской национальности (14,28%). Достоверных различий частоты абдоминальных болей среди детей с ССЛ крымско-татарской национальности (76,19%), так и турецкой национальности (75,0%) отмечено не было. Рожеподобные высыпания встречаются у 28,57 % крымско-татарских пациентов, а у турецких пациентов – в 22,5 % случаев соответственно и также достоверных различий

не имеются. Следует отметить, что у крымско-татарских пациентов с ССЛ при первом и последнем визитах отмечалась положительная динамика лабораторных показателей – нормализация СОЭ и СРБ, в отличие от турецких пациентов (незначительное снижение СОЭ и СРБ). Также не отмечены достоверные различия среди пациентов с ССЛ крымско-татарской и турецкой национальности, получающих терапию ГИБП в связи с неэффективностью и/или непереносимостью колхицина – 33,3 % и 27,5 % соответственно. При расчете индекса Газлини эффективности терапии, выявлено снижение активности заболевания более, чем в 2 раза в обеих группах исследуемых. Однако при рассмотрении графика счета индекса Газлини выявлено, что у пациентов турецкой национальности часть из них не достигла клинической ремиссии (индекс Газлини оставался высоким).

При оценке эффективности терапии у крымско-татарских пациентов с ССЛ (шкала интенсивности боли ВАШ; оценка ответа на лечение при ССЛ по шкале FMF50; международная шкала тяжести ССЛ; оценка тяжести течения ССЛ по Pras et al.) выявлено достижение клинко-лабораторной ремиссии более, чем у 75,0% пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности.

В нашем исследовании всем пациентам (100,0%) была назначена терапия колхицином, которая была эффективна у 66,7% пациентов, что соответствует литературным данным - 51-68% [104, 129]. Резистентность к колхицину описывается на уровне 2,7-10%, в нашей группе исследуемых доля колхицин-резистентных пациентов составила 33,3 %, что послужило поводом к добавлению генно-инженерной биологической терапии к проводимой терапии колхицином [104, 129, 138]. У 2-х (9,5 %) пациентов имела место непереносимость колхицина в виде диаррейного синдрома, что не позволило назначить колхицин в более высокой дозе и надежно контролировать заболевание и потребовало назначения биологической терапии. Кроме этого, 2-м другим пациентам (9,5%) в федеральном центре была успешно инициирована терапия тоцилизумабом. Тоцилизумаб может рассматриваться,

как возможная терапевтическая опция для пациентов с ССЛ [10, 40]. Однако через год проводимой терапии, у пациентов с монотерапией тоцилизумабом возобновились приступы ССЛ, что послужило поводом для добавления терапии колхицином, после чего была достигнута клинко-лабораторная ремиссия. Резистентность к колхицину, равно как и непереносимость, являются признаками высокой активности заболевания, плохого прогноза, риска амилоидоза и часто ассоциирована с носительством высокопенетрантной мутации М694V, особенно в гомозиготном состоянии [122, 129]. Такие пациенты, зачастую требуют биологической терапии для контроля над заболеванием [68]. В нашей когорте 43,0% пациентов с резистентностью и непереносимостью колхицина были носителями гомозиготного генотипа М694V, что коррелирует с литературными данными [93]. Пациенты из нашей когорты с признаками непереносимости или резистентности к колхицину имели более тяжелое течение заболевания, что проявлялось сохраняющимися приступами продолжительностью до 2-х часов у половины пациентов и более высокими уровнями СРБ, несмотря на проводимую терапию ГИБП, что также соответствовало носительству генотипа М694V. Назначенная терапия ГИБП была эффективна у всех пациентов, исходы терапии были сопоставимы с группой пациентов, получавших колхицин, за исключением двух вышеперечисленных пациентов (сохранялись повышение уровня СРБ).

Случаев амилоидоза у наших пациентов зафиксировано не было, что связано с маленькой выборкой, детским возрастом пациентов (небольшая продолжительность заболевания), сравнительно невысокая пропорция пациентов, гомозиготных по высокопенетрантной мутации М694V, которые рассматриваются как факторы риска амилоидоза [129].

Было проведено историко-этнографическое исследование формирования популяции крымских татар [152, 153]. Также было проведено обследование взрослого здорового населения крымско-татарской национальности (добровольцы) — 128 человек из 25 районов и городов Крыма и города

Севастополя. Было выявлено (13 человек) 10,2% носителей мутации в гене MEFV. Среди них выявлен 1 здоровый носитель мутации в гомозиготном состоянии и 12 носителей гетерозиготных вариантов. Из них 69,0% исследуемых являлись носителями патогенного варианта M694V.

Необходимо отметить, что все взрослые-добровольцы считали себя здоровыми и не имели клинических признаков ССЛ. Это дает возможность предположить, что, с учетом численности населения крымских татар на полуострове Крым – около 230 тысяч человек, 10,2% населения крымских татар, возможно, являются носителями мутации в гене MEFV (около 20 тысяч населения). Низкая выявляемость ССЛ в Крыму, скорее всего, объясняется недостаточной осведомленностью пациентов и врачей общей специальности о проблеме ССЛ среди крымско-татарского населения в Республике Крым, а также тем, что к врачу обращаются, как правило, пациенты с более выраженной клинической картиной.

Несмотря на близкое историко-этнографическое и генетическое родство крымских татар и турок, клинические проявления, как и генетические особенности ССЛ значительно отличаются у крымских татар не только от турецкого населения, но и от других этнических групп средиземноморского региона с ССЛ, описанных в литературе. Это дает возможность предположить, что крымские татары являются отдельной таргетной этнической группой, являющейся носителем мутации ССЛ, не описанной ранее в литературе.

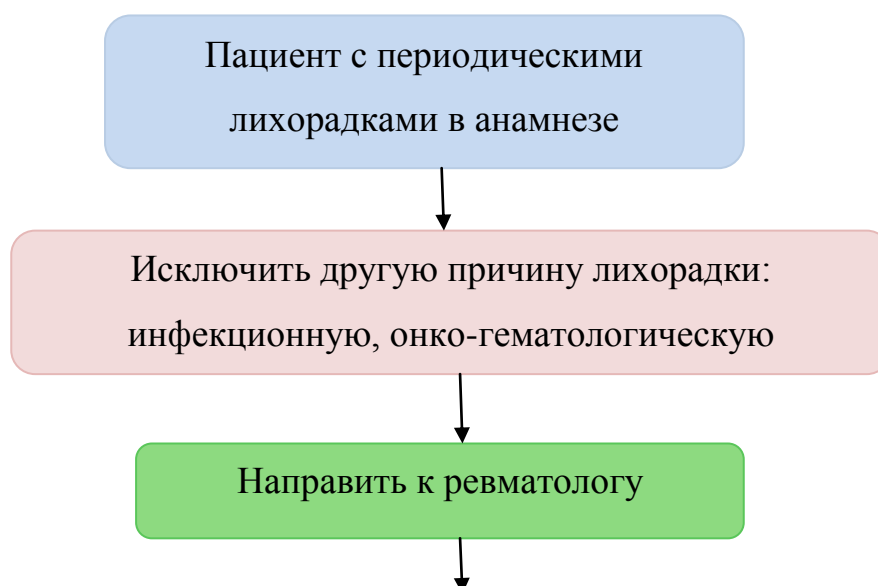
Выводы

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 (23400 человек) являются носителями патогенных вариантов гена MEFV: 93,0% носители гетерозиготных вариантов, 7,0% гомозиготных вариантов; из них – носители высокопенетрантного варианта мутации M694V являются 69,0% исследуемых. Ориентировочная 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 (14,28%), боли в животе (76,19%), рожеподобные высыпания (28,57%).
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 (28,57% 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 – 71,42%; 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 – 68,50% ($p<0,05$).

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 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 3.52)



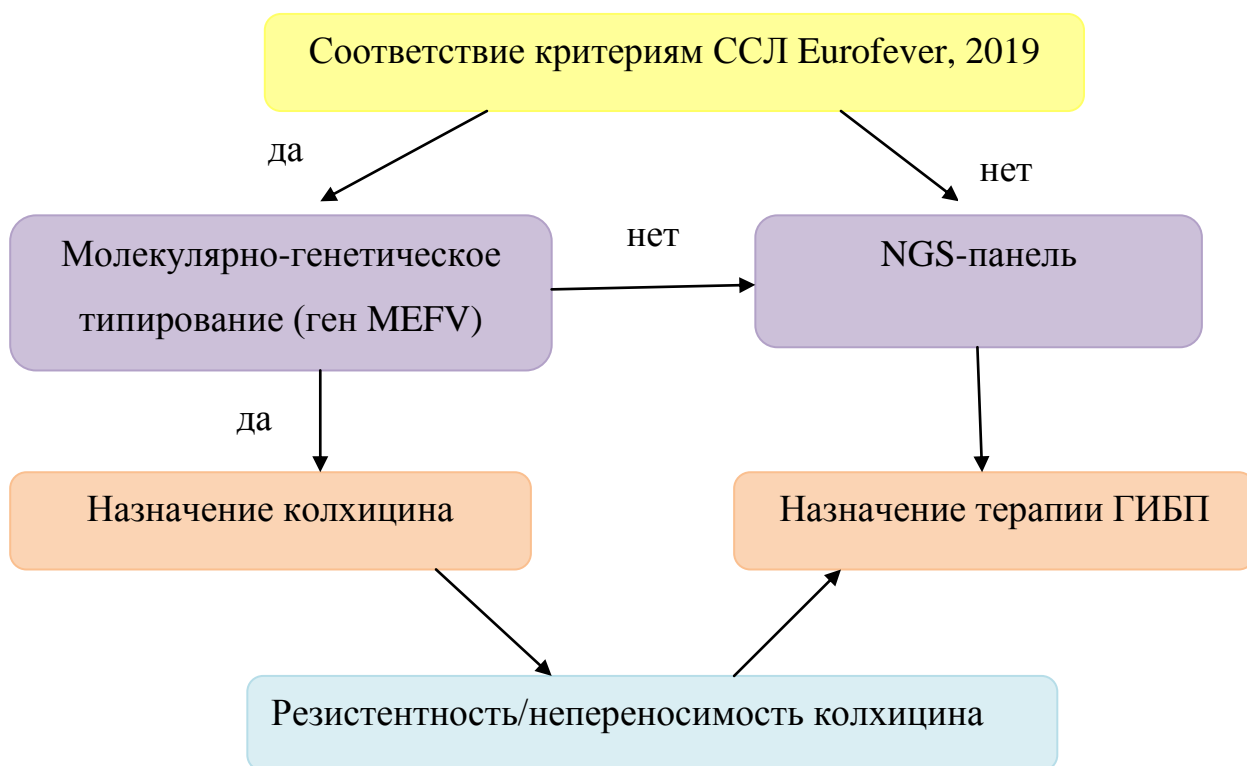


Рисунок 3.52 - Алгоритм диагностики и лечения у пациентов с периодическими лихорадками.

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 3.52).

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-Hashomer.

7. 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 СОКРАЩЕНИЙ

АВЗ – аутовоспалительные заболевания

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГБУЗ РК РДКБ – Республиканская Детская клиническая больница

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева - Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

ДК ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ - Детская клиника федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЛ-1 – интерлейкин - 1

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СДМК – синдром дефицита мевалонат-киназы

ССЛ - семейная средиземноморская лихорадка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФГАУ НМИЦ НЦЗД – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

ANA - Anti Nuclear Antibodies

ASL-O - antistreptolisin-O

CANDLE - Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosiс with Lipodystrophy and Elevated temperature

CAPS - cryopyrin-associated syndrome

CINCA/NOMID - Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease

CRMO - chronic multifocal osteomyelitis (Маджид синдром)

DIRA - deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist

DADA2 - deficiency of the interleukin receptor antagonist

IFN - interferon (интерферон)

JMP-синдром - Joint contractures, Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome

FCAS - Familial Cold Autoinflammatory syndrome

FMF - Familial Mediterranean fever

HIDS - Hyper-IgD with periodic fever syndrome

HLA - Human Leucocytes Antibodies

MEFV - mediterranean fever

MWS- Macra-Wells syndrome

NGS - next generation sequencing (секвенирование нового поколения генов)

PAPA - pyogenic arthritis, pyoderma, acne

POMP - белок созревания протеасом

PRAS - proteasome-associated syndromes

PHAPA – Periodic Fevers with Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis

SAA - Serum Amyloid A

SAVI – STING-associated vasculopathy

TNF - tumor necrosis factor

ЛИТЕРАТУРА

1. Авагян, Т.А. Семейная средиземноморская лихорадка, как социально-медицинская проблема в Армении / Т.А. Авагян // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. – Т.5. – С. 147-151.
2. Акопян, В.А. Современные представления об этиопатогенезе периодической болезни (обзор литературы) / В.А. Акопян, К. Степанян // Межрегиональная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Современные концепции профилактической медицины». – 2018. – С. 191-194.
3. Амарян, Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей / Г.Г. Амарян // Медицинский совет. – 2017. – Т. 19. – С.222-228.
4. Амарян, Г.Г. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. / Г.Г. Амарян, Т.Ф. Саркисян, А.С. Айрапетян // Методическое пособие. - 2012.
5. Амарян, Г.Г. Клиническая и генетическая характеристика гетерозиготных носителей мутации в гене MEFV у детей с периодической болезнью / Г.Г. Амарян , Т.Ф. Саркисян, А.С. Айрапетян, А.Э. Тадевосян // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 8. – С. 29-35.
6. Ватутин, Н.Т. Семейная средиземноморская лихорадка: обзор рекомендаций EULAR 2016. / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, М.А. Эль-Хатиб // Архивъ внутренней медицины. – 2016. - Т. 6. – С. 5-11.
7. Виноградова, О.М. Периодическая болезнь. / О.М. Виноградова // М. : Медицина. – 1973. – С. 1-200.
8. Виноградова, О.М. Первичный и генетические варианты амилоидоза. / О.М. Виноградова // М. : Медицина. - 1980. - С. 1-224.
9. Гатторно, Марко. Аутовоспалительные заболевания у детей / Марко Гатторно // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 55–64.

10. Гусейнова, Л.С. Молекулярно-генетические исследования гена MEFV у населения Азербайджана / Л.С. Гусейнова, Г.А. Велиева, К.А. Алиева, Э.М. Расулов // Педиатрия и детская хирургия. – 2019. - Т. 2. - № 96. – С. 20-23.
11. Дюличев, В.П. Крым. История в очерках. / В.П. Дюличев // Симферополь.: Рубин. – 2005. – С. 496.
12. Ильина, А. Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / А. Е. Ильина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т. 3. – С. 62—71.
13. Костик, М.М. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы. / М.М . Костик, Л.С. Снегирева, М.Ф. Дубко и др. // Современная ревматология. – 2013. – Т. 3. – С. 14–20.
14. Костик, М. М. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению / М. М. Костик, О. В. Жогова, Н. В. Лагунова, С. В. Ивановский, О. Л. Колобова, Л. Н. Мельникова // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. - № 5. – С. 371-380.
15. Кочегурова, Е.М. Генетические аспекты периодической болезни / Е.М. Кочегурова, О.В. Иванова, В.А. Акопян, К. Степанян // Современные аспекты преподавания профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения. Материалы межвузовской учебно-методической конференции, посвященной 15-летию факультета высшего сестринского образования. – 2018. – №. 1. – С. 107-111.
16. Крутихина, С.Б. Изучение периодической болезни у детей в условиях крупного мегаполиса / С.Б. Крутихина, А.В. Горелов, И.В. Сичинава, Л.Р. Галстян // Медицинский совет. – 2019. - № 19. С. 222-227.
17. Кузьмина, Н.Н. Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему / Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров, Г.Р.

- Мовсисян, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология. – 2009. - № 1. – С. 63–75.
18. Лигостаева, Е. А. Терапия канакинумабом сестер с колхицинрезистентной формой семейной средиземноморской лихорадки: клиническое наблюдение / Е. А. Лигостаева, Н. А. Цурикова, И. А. Цыганок, Н. Н. Кобзева, В. Ю. Авдеенко // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 362-368.
 19. Лобанова, О.С. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза / О.С. Лобанова, Е.В. Волошинова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – Т. 1. - № 21. – С. 7-11.
 20. Лянгасова, О. В. Исследование спектра мутаций гена MEFV в популяции Ростовской области / О. В. Лянгасова, Е. В. Машкина, Е. В. Луценко, К. В. Пирумян, А. С. Бояджян, Д. В. Батталов, Т. П. Шкурат // «Живые и биокосные системы». – 2014. – С. 8.
 21. Малкоч, А. В. Периодическая болезнь и почечный амилоидоз у детей / А. В. Малкоч // Лечащий врач. – 2008. - № 1. – С. 62-65.
 22. Махнырь, Е.Ф. Периодическая болезнь – трудности диагностики / Е.Ф. Махнырь // Клиницист. – 2008. - № 1. – С. 51-53.
 23. Насонов, Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. / Е.Л. Насонов // М.: ГЭЭТАР–Медиа. - 2010. – №2. – С. 1070–1080.
 24. Пшеничная, Е.В. Наследственные синдромы периодической лихорадки у детей: обзор литературы и собственные наблюдения / Е.В. Пшеничная, А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова, Н.А. Тонких, С.А. Паршин, Е.А. Куркурина // Университетская Клиника. – 2018. - Т. 1. - № 26. – С. 77-83.
 25. Салугина, С.О. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии / С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. - № 5. – С. 120–132.

26. Тартаковская, Р. А. Периодическая болезнь / Р. А. Тартаковская // Вестник ДГМА. 2012. – Т. 2. - № 3. – С. 81-84.
27. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему / Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина // Современная ревматология. – 2013. - № 1. – С. 24-30.
28. Федоров, Е. С. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). / Е. С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. - № 2. – С. 34–40.
29. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у представителей двух поколений одной крымско - татарской семьи / Е.С. Федоров, С.О. Салугина, О.В. Желябина, М.С. Елисеев, С.В. Ивановский // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. - № 3. – С. 83-91.
30. Шавоян, М. А. Недуг армянской боли – периодическая болезнь / М. А. Шавоян // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. – 2015. – Т. 7. - № 16. – С. 101-103.
31. Шамо́в, И.А. Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь) / И.А. Шамо́в // Клиническая медицина. – 2014. - № 3. – С. 31-34.
32. Шиляев, Р.Р. Периодические лихорадки в практике детского врача / Р.Р. Шиляев, Е.Б. Копилова, Е.В. Харитоновна, И.В. Менагаришвили // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18. - № 4. – С. 51-55.
33. Щаднева, С.И. Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом / С.И. Щаднева, Е.Е. Устинова, Л.В. Белозерцева и др.// Клиницист. – 2018. - Т. 12. - № 2. – С. 37–42.
34. Щербина, А.Ю. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. / А.Ю. Щербина // Современная ревматология. – 2015. – Т 1. – С. 48–54.

35. Эседов, Э.М. Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала) / Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова // Вестник ДГМА. – 2019. – Т. 1. - № 30. – С. 61-66.
36. Ягода, А.В. Редкий вариант течения семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, М.И. Белоцерковская, А.С. Батаева, С.З. Чуков // Терапия. – 2016. – Т. 3. - № 7. – С. 99–104.
37. Akar, S. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. / S. Akar, P. Cetin, U. Kalyoncu, et al. // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2018. – V. 70. - № 7. – P. 1090–1094.
38. Akkoc, N. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with familial mediterranean fever / N. Akkoc, I. Sari, S. Akar, O. Binicier, MG. Thomas, ME. Weale, M. Birlik, Y. Savran, F. Onen, N. Bradman, ChA. Plaster // Arthritis Rheum. – 2010. - V. 62. - № 10. – P. 3059-63
39. Akkoc, N. Familial Mediterranean fever and seronegative arthritis / N. Akkoc, A. Gul // Curr Rheumatol Rep. – 2011. – V. 13. - № 5. – P. 388-94.
40. Aksentijevich, I. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. / I. Aksentijevich, DL. Kastner. // Nat Rev Rheumatol. – 2011. – V. 7. - № 8. – P. 469–478.
41. Aslan, M. A rare cause of massive ascites: familial Mediterranean fever. / M. Aslan, G. Demir, R. Esen, AC. Dülger, H. Beğenik, Y. Çelik, ME. Küçükoğlu, K. Bahar. // Turk Gastroenterol. – 2012. – №. 23. – P. 290–3.
42. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p. M694 residue-a case series and genetic exploration. Rheumatology (Oxford). – 2017. – № 56. – P. 209–13.

43. Bae, C.-B. et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease // *J. Rheumatol.* – 2014. – 41(12). – p.2403–2408
44. Barut, K. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. / K. Barut, S. Sahin, A. Adrovic, et al. // *Rheumatol Int.* – 2018. – V. 38. - № 1. – P. 67–74.
45. Basaran, O. Interleukin-1 targeting treatment in familial Mediterranean fever: an experience of pediatric patients. / O. Basaran et al *Mod Rheumatol.* – 2015. - № 25. – P. 621–624.
46. Bayram, MT. Risk factors for subclinical inflammation in children with Familial Mediterranean fever. / MT. Bayram, T. Cankaya, E. Bora, et al. // *Rheumatol Int.* –2015. – V. 35. - № 8. – P. 1393–1398.
47. Ben-Chetrit, E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? / E. Ben-Chetrit, A. Ben-Chetrit, Y. Berkun, E. Ben-Chetrit. // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2010. – V. 62. - № 2. - P. 143–148.
48. Ben-Zvi, I. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. / I. Ben-Zvi et al. // *Orphanet J Rare Dis.* – 2015. - № 10. – P. 34.
49. Ben-Zvi, I. Anakinra for colchicine-resistant familial mediterranean fever: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. / I. Ben-Zvi et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. - № 69. – P. 854–862.
50. Berkun, Y. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. / Y. Berkun, EM. Eisenstein. // *Autoimmun Rev.* – 2014. - V. 13. - № 4–5. – P. 388–390.
51. Berkun, Y. Pharmacokinetics of colchicine in pediatric and adult patients with familial Mediterranean fever. / Y. Berkun, S. Wason, R. Brik, et al. // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2012. – V. 25. - № 4. – P. 1121–1130.
52. Beşer, OF. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children / OF Beşer, O. Kasapçopur, FC. Cokuğraş, T. Kutlu, N. Arsoy, T. J. Erkan // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013. - № 56. – P. 498–502.

53. Bohle, A, Wehrmann M, Eissele R, von Gise H, Mackensen-Haen S, Müller C. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis // *Pathol Res Pract.* – 1993. – 189 (3). – p.316-31
54. Boursier, G. Positive impact of expert reference center validation on performance of next-generation sequencing for genetic diagnosis of autoinflammatory diseases / Rittore C, Georgin-Lavialle S, Belot A, Galeotti C, Hachulla E, et al // *J Clin Med.* – 2019. - № 8. – P. 101729.
55. Brenner, R. Familial Mediterranean fever and incidence of cancer: an analysis of 8,534 Israeli patients with 258,803 person-years / R. Brenner et al *Arthritis Rheumatol.* – 2018. - № 70. – P. 127–133.
56. Cakir, M. A rare cause of refractory ascites in a child: familial Mediterranean fever / M. Cakir, F. Ozgenc, M. Baran, C. Arikan, M. Sezak, M. Tuncyurek, O. Ergun, RV. Yagci. // *Rheumatol Int.* – 2010. - № 30. – P. 531–4.
57. Capron, J. Is recurrent aseptic meningitis a manifestation of familial Mediterranean fever? A systematic review / J. Capron, G. Grateau, O. Steichen. // *Clin Exp Rheumatol.* – 2013. - № 31. – P.127–32.
58. Cetin, P. Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean Fever / P. Cetin et al // *Inflammation.* – 2015. - № 38. – P. 27–31.
59. Colak, S. The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. / S. Colak, E. Tekgoz, M. Cinar, S. Yilmaz // *Mod Rheumatol.* – 2020. - № 10. – P. 1-3.
60. Corsia, A. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever / A. Corsia, et al. // *Orphanet J Rare Dis.* – 2017. - № 12. – P. 54.
61. De Benedetti, F. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes / F. De Benedetti et al // *N Engl J Med.* - 2018. - № 378. – P. 1908–1919.

62. De Benedetti, F. Efficacy and safety of canakinumab in patients with periodic fever syndromes (colchicine-resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS): results from a Phase 3, Pivotal, Umbrella Trial / F. De Benedetti, J. Anton, E. Ben-Chetrit, et al. // *Arthritis Rheumatol.* – 2016Ю - № 6. – P. 3205.
63. Deger, SM. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients / SM. Deger et al. // *Rheumatol Int.* – 2011. - № 31. – P. 623–628.
64. Demirkaya, E. Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF) / E. Demirkaya et al // *Ann Rheum Dis.* – 2016. - № 75. – P. 1051–1056.
65. Demirkaya, E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean fever: a systematic review. / E. Demirkaya, B. Erer, S. Ozen, E. Ben-Chetrit // *Rheumatol Int.* – 2016. - № 36. – P. 325–331.
66. Diesinger, C. Colchicin – gut informieren, sicher dosieren / C. Diesinger, J. Schriever // *Bull Arzneimittelsicherh.* – 2017. - № 4. – P. 15–23.
67. Dotters-Katz, S. The impact of familial Mediterranean fever on women's health / S. Dotters-Katz, J. Kuller, T. Price // *Obstet Gynecol Surv.* – 2012. - № 67. – P. 357–64.
68. Duan, J. Relationship between CT activity score with lung function and the serum angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis on chest HRCT / J. Duan, Y. Xu, H. Zhu, H. Zhang, S. Sun, H. Sun, W. Wang, S.Xie // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – V. 97. - № 36. – P. 12205
69. Ebrahimi-Fakhari, D. Familial Mediterranean fever in Germany: clinical presentation and amyloidosis risk / D. Ebrahimi-Fakhari, SO. Schönland, U. Hegenbart, P. Lohse, J. Beimler, L. Wahlster, AD. Ho, HM. Lorenz, N. Blank // *Scand J Rheumatol.* – 2013. – V. 42. - № 1. – P. 52-8.
70. Ece, A. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey / A. Ece, E. Cakmak, U. Uluca, et al // *Rheumatol Int.* – 2014. – V. 34. - № 2. – P. 207–212.

71. Erden, A. Which definition should be used to determine colchicine resistance in patients with familial mediterranean fever? / A. Erden, E. Deniz Batu, S. Alper, H. Emine Sonmez, B. Armagan, S. Demir, E. Firat, Y. Bilginer, S. Apras Bilgen, O. Karadag, U. Kalyoncu, S. Kiraz, I. Ertenli, S. Ozen, .A Akdogan // ACR/ARHP Meeting. - 2017. - № 1174.
72. Erer, B. What is the best acute phase reactant for familial Mediterranean fever follow-up and its role in the prediction of complications? A systematic review / B. Erer, E. Demirkaya, S. Ozen, T. Kallinich // Rheumatol Int. – 2016. – №. 36. – P. 483–487.
73. Eroglu, FK. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents / FK. Eroglu, N. Besbas, R. Topaloglu, S. Ozen // Rheumatol Int. – 2015. - № 35. – P. 1733-1737.
74. Eshed, I. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease / I. Eshed, Y. Rosman, A. Livneh, et al // Arthritis Rheumatol. – 2014. – V. 66. - № 11. – P. 3221–3226.
75. Evliyaoglu, O, () Common MEFV gene mutations in children with FMF in Diyarbakır, Turkey / Bilici S., Yolbas I., et al // Dicle Med J. – 2008. – №. 36. – P. 80–84.
76. Feld, O. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and ownexperience / O. Feld, G. Yahalom, A. Livneh // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2012. - № 26. – P. 119–33.
77. Gattorno, M. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers / M. Gattorno, M. Hofer, S. Federici, F. Vanoni, F. Bovis, I. Aksentijevich, J. Anton, et al // Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Ann Rheum Dis. – 2019. – V. 78. - № 8. – P. 1025-1032.
78. Giancane, G. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever / G. Giancane, NM. Ter Haar, N. Wulffraat, et al // Ann Rheum Dis. – 2015. – V. 74. - № 4. – P. 635–641.

79. Giese, A. Quality of life in adult patients with Familial Mediterranean fever living in Germany or Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence / A. Giese et al. *Rheumatol Int.* – 2013. - № 33. – P. 1713–1719.
80. Giese, A. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey / A. Giese, A. Örnek, L. Kilic, M. Kurucay, SN. Şendur, E. Lainka, BF. Henning // *Int J Rheum Dis.* – 2017. – V. 20. - № 12. – P. 2093-2100.
81. Giese, A. Disease severity in adult patients of Turkish ancestry with familial mediterranean fever living in Germany or Turkey. Does the country of residence affect the course of the disease? / A. Giese, A. Örnek, L. Kilic, M. Kurucay, SN. Şendur, E. Lainka, BF // Henning. *Int J Rheum Dis.* -2017. – V. 20. - № 12. – P. 2093-2100.
82. Gertz, MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm / Gertz MA // *Blood Cancer.* – 2018. – V. - № 8. – P. 44–51.
83. Girisgen, I. Polyarteritis nodosa and Henoch-Schönlein purpura nephritis in a child with familial Mediterranean fever: a case report / I. Girisgen, F. Sonmez, K. Koseoglu, S. Erisen, D. Yilmaz // *Rheumatol Int.* – 2012. – №. 32. - 529–33.
84. Gohar, F. Correlation of secretory activity of neutrophils with genotype in patients with familial Mediterranean fever / F. Gohar et al // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. - № 68. – P. 3010–3022.
85. Grimwood, C. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients / C. Grimwood, V. Despert, I. Jeru, V. Hentgen // *Baillieres Clin Rheumatol.* – 2015. – №. 54. – P. 1749–1751.
86. Gul, A. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever / A. Gul, H. Ozdogan, B. Erer, et al // *Arthritis Res Ther.* – 2015. - № 17. – P. 243.

87. Gül, A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever / Gül A // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2016. – V. 30. - № 2. – P. 296-303.
88. Gulez, N. Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial mediterranean fever patients / Makay B, Sozeri B // Mod Rheumatol. – 2018. - № 2018. – P. 1–13.
89. Hacıhamdioğlu, DO. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever / DO. Hacıhamdioğlu, S. Ozen // Rheumatology (Oxford). – 2012. - № 51. – P. 1041.
90. Haj Yahia, S. Colchicine intoxication in familial Mediterranean fever patients using clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*: a series of six patients / S. Haj Yahia, BI. Zvi, A. Livneh // Rheumatol Int. – 2017. - № 38. – P. 141–147.
91. Hansmann, S. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative / Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, et al // Pediatr Rheumatol Online J. – 2020. - № 18. – P. 17.
92. Hausmann, JS. The patient journey to diagnosis and treatment of autoinflammatory diseases / Lomax KG, Shapiro A, Durrant K // Orphanet J Rare Dis. – 2018. - № 13. – P. 156.
93. Hashkes, PJ. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial / PJ. Hashkes, SJ. Spalding, EH. Giannini, B. Huang, A. Johnson, G. Park, KS. Barron, MH. Weisman, N. Pashinian, AO. Reiff, J. Samuels, DA. Wright, DL. Kastner, DJ Lovell // Ann Intern Med. – 2012. - № 157. – P. 533–41.
94. Hashkes, PJ. The effect of rilonacept versus placebo on health-related quality of life in patients with poorly controlled familial Mediterranean fever / PJ. Hashkes, SJ. Spalding, R. Hajj-Ali, EH. Giannini, A. Johnson, KS. Barron, MH. Weisman, N. Pashinian, AO. Reiff, J. Samuels, D. Wright, DJ. Lovell, B. Huang // Biomed Res Int. – 2014. - № 2014. – P. 854-842.

95. Haviv, R. Canakinumab investigated for treating familial Mediterranean fever / R. Haviv, PJ. Hashkes // *Expert Opin Biol Ther.* – 2015. - № 16. – P. 1425–1434.
96. Heijstek, MW. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases / Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al // *Ann Rheum Dis.* – 2011. - № 70. – P. 1704–12.
97. Hentgen, V. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever / V. Hentgen, G. Grateau, I. Kone-Paut, A. Livneh, S. Padeh, M. Rozenbaum, S. Amselem, R. Gershoni-Baruch, I. Touitou, E. Ben-Chetrit // *Semin Arthritis Rheum.* – 2013. - № 43. – P.387–91.
98. Hentgen, V. Familial Mediterranean fever in heterozygotes: are we able to accurately diagnose the disease in very young children? / V. Hentgen, G. Grateau, K. Stankovic-Stojanovic, S. Amselem, I. Jéru // *Arthritis Rheum.* – 2013. - № 65. – P. 1654–62.
99. Hoffman, HM. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies / Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al // *Arthritis Rheum.* – 2008. - № 50. – P. 2443–52.
100. Jaeger, VK. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry based study / Hoffman HM, van der Poll T, Tilson H, Seibert J, Speziale A, et al // *Rheumatology.* – 2017. - № 56. – P.1484–91.
101. Jarjour, RA. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation / RA. Jarjour, S. Al-Berrawi // *Rheumatol Int.* – 2015. – V. 35. - № 4. – P. 629–634.
102. Kallinich, T. Role of genetics in familial Mediterranean fever / T. Kallinich, B. Orak, H. Wittkowski // *Rheumatol.* – 2017. - № 76. – P. 303–312.
103. Karatay, S. Increased serum concentrations of homocysteine and lipoprotein (a) in familial Mediterranean fever / S. Karatay, K. Yildirim, A. Uyanik, H.

- Uzkeser, A. Kiziltunc, M. Ugur, F. Baygutalp, H. Acemoglu // *Ann Clin Lab Sci.* – 2010. - № 40. – P. 10–4.
104. Kaya, S. Coexistence of familial Mediterranean fever and juvenile idiopathic arthritis with osteoporosis successfully treated with etanercept / S. Kaya, E. Kaptanoglu, H. Elden, S. Hizmetli // *Intern Med.* – 2010. - № 49. – P. 619–22.
105. Kessel, C. Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers / Holzinger D, Foell D // *Clin Immunol.* – 2013. - № 147. – P. 229–41.
106. Kilic, A. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever / A. Kilic, MA. Varkal, MS. Durmus, et al // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2015. - № 13. – P. 59.
107. Knieper, AM. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase / AM. Knieper et al // *Baillieres Clin Rheumatol.* – 2017. - № 56. – P. 1597–1606.
108. Koga, T. Biologic therapy in familial Mediterranean fever / T. Koga, K. Migita, A. Kawakami // *Mod Rheumatol.* – 2016. - № 26. – P. 637–641.
109. Koksall, D. Diffuse pulmonary amyloidosis due to familial Mediterranean fever, a rare presentation / N. Mutluay, H. Bayiz, B. Berktas, M. Berkoglu, F. Demirag // *Libyan J Med.* – 2012. – P. 7.
110. Kondi, A. Validation of the new paediatric criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever: data from a mixed population of 100 children from the French reference centre for auto-inflammatory disorders / A. Kondi, V. Hentgen, M. Piram, A. Letierce, S. Guillaume-Czitrom, I. Koné-Paut // *Rheumatology.* – 2010. - № 49. – P. 2200–3.
111. Kone-Paut, I. Current data on familial Mediterranean fever / I. Kone-Paut, V. Hentgen, I. Touitou // *Joint Bone Spine.* – 2011. – V. 78. - № 2. – P. 111–114.
112. Konukbay, D. A novel assessment tool for clinical care of patients with autoinflammatory disease: juvenile autoinflammatory disease multidimensional assessment report / D. Konukbay et al // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. - № 4. – P. 129–135.

113. Kosan, C. Relationship between genetic mutation variations and acute-phase reactants in the attack-free period of children diagnosed with familial Mediterranean fever / C. Kosan, A. Cayir, MI. Turan // *Braz J Med Biol Res.* – 2013. - № 46. – P. 904–8.
114. Kucuksahin, O. Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever / O. Kucuksahin et al // *Mod Rheumatol.* – 2017. - № 27. – P. 350–355.
115. Kuemmerle-Deschner, JB, Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome / Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weissbarth-Riedel E, et al // *Rheumatology.* – 2016. - № 55. – P. 689–96.
116. Lachmann, HJ. Autoinflammation: When is familial Mediterranean fever ‘severe’? / HJ. Lachmann, PA. Brogan // *Nat Rev Rheumatol.* – 2016. - № 12. – P. 256–258.
117. Laskari, K. Longterm beneficial effect of canakinumab in colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever / K. Laskari, P. Boura, GN. Dalekos, et al // *J Rheumatol.* – 2017. – V. 44. - № 1. – P. 102–109.
118. Lega, JC. Isolated recurrent pleuritis revealing familial Mediterranean fever in adulthood / JC. Lega, C. Khouatra, V. Cottin, JF. Cordier // *Respiration.* – 2010. - № 79. – P. 508–10.
119. Li, J. Three cases with familial Mediterranean fever misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis / J. Li, Y. Zhang, W. Wang, LQ. Zhong, HM. Song // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2017. – V - № 55 (5). – P. 383-387.
120. Lidar, M. Erysipelas-like erythema as the presenting feature of familial Mediterranean fever / M. Lidar, A. Doron, A. Barzilai, O. Feld, N. Zaks, A. Livneh, P. Langevitz // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – №. 27. – P. 912–5.
121. Lieber, M. Increased serum concentrations of neutrophil-derived protein S100A12 in heterozygous carriers of MEFV mutations / M. Lieber et al // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. - № 33. – P. 113–116.

122. Lim, AL. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea / AL. Lim, HJ. Jang, JW. Han et al // J Korean Med Sci. – 2012. – V. 27. - № 11. – P. 1424-7.
123. Makay, B. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever / B. Makay, N. Emiroğlu, E. Unsal // Clin Rheumatol. – 2010. - № 29. – P. 375–9.
124. Martorana, D. Monogenic autoinflammatory diseases with mendelian inheritance: genes, mutations, and genotype/phenotype correlations / Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A // Front Immunol. – 2017. - № 8. – P. 344.
125. Meinzer, U. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature / U. Meinzer, P. Quartier, JF. Alexandra, V. Hentgen, F. Retornaz, I. Kone-Paut // Semin Arthritis Rheum. – 2011. - № 41. – P. 265–71.
126. Melikoglu, MA. Non-response to colchicine in familial Mediterranean fever should be identified accurately / MA. Melikoglu, K. Senel // Int J Rheum Dis. 2017. - № 20. – P. 2118–2121.
127. Mercan, R. Rapid resolution of protracted febrile myalgia syndrome with anakinra: report of two cases / R. Mercan et al // Mod Rheumatol. – 2016. - № 26. – P. 458–459.
128. Mitroulis, I. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis / I. Mitroulis, P. Skendros, A. Oikonomou, AG. Tzioufas, K. Ritis // Ann Rheum Dis. – 2011. - № 70. – P. 1347–8.
129. Mukhin, NA. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever / NA. Mukhin, LV. Kozlovskaya, MV. Bogdanova, VV. Rameev, SV. Moiseev, AKh. Simonyan // Rheumatol Int. – 2015. – V. 35. - № 7. – P. 1257-61.
130. Ozcakar, ZB. Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis / ZB. Ozcakar et al // Baillieres Clin Rheumatol. – 2016. - № 35. – P. 441–446.

131. Ozçakar, ZB. Application of the new pediatric criteria and Tel Hashomer criteria in heterozygous patients with clinical features of FMF / ZB. Ozçakar, F. Yalçinkaya, N. Cakar, B. Acar, AE. Bilgiç, N. Uncu, N. Kara, M. Ekim, O. Kasapçopur // *Eur J Pediatr.* – 2011. - № 170. – P. 1055–7.
132. Ozdogan H. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever / H. Ozdogan, S. Ugurlu // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2017. - № 13. – P. 393–404.
133. Ozen, S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease // *Eur J Pediatr.* – 2003. - № 162. – P. 449–54.
134. Ozen, S. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever / S. Ozen et al // *Ann Rheum Dis.* – 2014. - № 73. – P. 897–901.
135. Ozen, S. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever / S. Ozen et al // *Ann Rheum Dis.* – 2016. - № 75. – P. 644–651.
136. Ozen, S. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome / S. Ozen et al // *Arthritis Care Res.* – 2017. - № 69. – P. 578–586.
137. Ozen, S. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicines / S. Ozen, Y. Bilginer, N. Aktay Ayaz, M. Calguneri // *J Rheumatol.* – 2011. – V. 38. - № 3. – P. 516–518.
138. Ozen, S. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Eurofever Project. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children / S. Ozen, E. Demirkaya, G. Amaryan, I. Koné-Paut, A. Polat et al // *Ann Rheum Dis.* – 2014. - V. 73. - № 4. – P. 662-7.
139. Ozen, S. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever / S. Ozen, E. Demirkaya, B. Erer, et al // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – V. 75. - № 4. – P. 644–651.

140. Ozen, S. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever / S. Ozen, E. Demirkaya, B. Erer, et al // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – V. 75. - № 4. – P. 644–651.
141. Ozen, S. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. / S. Ozen, N. Aktay, E. Lainka, A. Duzova, A. Bakkaloglu, T. Kallinich // *J Clin Rheumatol.* – 2013. – V. 19. - № 5. – P. 246-51.
142. Ozgocmen, S. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature / S. Ozgocmen, O. Akgul // *Mod Rheumatol.* – 2011. - № 21. – P. 684–90.
143. Ozturk, MA. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update / MA. Ozturk, M. Kanbay, B. Kasapoglu, et al. *Clin Exp Rheumatol.* – 2011. – V. 29. - № 67. – P. 77–86.
144. Padeh, S. Colchicine is a safe drug in children with Familial Mediterranean Fever / S. Padeh, M. Gerstein, Y. Berkun // *J Pediatr.* – 2012. – V. 161. - № 6. – P. 1142–1146.
145. Padeh, S. Familial Mediterranean Fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution / S. Padeh, A. Livneh, E. Pras, Y. Shinar, M. Lidar, O. Feld, Y. Berkun // *J Pediatr.* – 2010. - № 156. – P. 985–9.
146. Papa, R. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers / Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A, et al // *Rheumatology.* – 2019. - № 59. – P. 344–60.
147. Park, H. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases / H. Park, AB. Bourla, DL. Kastner, et al. // *Nat Rev Immunol.* 2012 – V. 12. - № 8. – P. 570–580.
148. Pecher, AC. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicines / AC. Pecher, A. Igney-Oertel, L. Kanz, J. Henes // *Scand J Rheumatol.* – 2017. - № 46. – P 407–409.

149. Petropoulou, AD. Transmission of familial Mediterranean fever mutation after bone marrow transplantation and successful treatment with anakinra / AD. Petropoulou, M. Robin, G. Socié, L. Galicier. // Transplantation.- 2010. - № 90. – P. 102–3.
150. Piram, M. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference / M. Piram et al // Ann Rheum. – 2011. - № 70. – P. 309–314.
151. Polat, A. Comparison of the efficacy of once- and twice-daily colchicine dosage in pediatric patients with familial Mediterranean fever—a randomized controlled noninferiority trial / A. Polat et al // Arthritis Res Ther. – 2016. - № 18. – P. 85.
152. Reimann, HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia / HA. Reimann // J Am Med Assoc. - 1948. – V. 136. - № 4. – P. 239–244.
153. Rowczenio, DM. Familial Mediterranean fever presenting with pulmonary embolism / DM. Rowczenio, DS. Iancu, H. Trojer, JA. Gilbertson, JD. Gillmore, AD. Wechalekar, M. Tekman, HC. Stanescu, R. Kleta, T. Lane, PN. Hawkins, HJ. Lachmann, XD. Ruiz, CM. Gadea // Conn Med. – 2011. - № 75. – P. 17–9.
154. Senel, K. Protracted febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever / K. Senel, MA. Melikoglu, T. Baykal, M. Melikoglu, A. Erdal, M. Ugur // Mod Rheumatol. – 2010. - № 20. – P. 410–2.
155. Sahin, S. Assesment life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters / S. Sahin et al // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. - № 17. – P. 958–963.
156. Salah, S. Bone Mineral Density in Egyptian Children with Familial Mediterranean Fever / S. Salah, SA. El-Masry, HF. Sheba, et al // Iran J Med Sci. – 2016. – V. 41. - № 1. – P. 2–8.

157. Shinar, Y. Familial Mediterranean FeVer gene (MEFV) mutations as a modifier of systemic lupus erythematosus / Y. Shinar, E. Kosach, P. Langevitz, G. Zandman-Goddard, R. Pauzner, E. Rabinovich, A. Livneh, M. Lidar Lupus. – 2012. - № 21. – P. 993–8.
158. Shohat, M. Familial Mediterranean fever—a review / M. Shohat, GJ. Halpern // Genet Med. – 2011. - № 13. – P. 487–498.
159. Stankovic-Stojanovic, K. Concordance between CRP and SAA in familial mediterranean fever during attack-free period: a study of 218 patients / K. Stankovic Stojanovic et al // Clin Biochem. – 2017. - № 50. – P. 206–209.
160. Stoffels, M. MEFV mutations affecting pyrin amino acid 577 cause autosomal dominant autoinflammatory disease / M. Stoffels, A. Szperl, A. Simon, et al // Ann Rheum Dis.- 2014 - № 73. – P. 455–61.
161. Ter Haar, N. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review / N. Ter Haar, H. Lachmann, S. Ozen, et al. // Ann Rheum Dis. – 2013. – V. 72. - № 5. – P. 678–685.
162. Terreri, MT. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever / MT. Terreri et al // Rev Bras Reumatol. – 2017. - № 56. – P. 37–43.
163. Twig, G. Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents / G. Twig, A. Livneh, A. Vivante, A. Afek, A. Shamiss, et al // Ann Rheum Dis. – 2014. - № 73. – P. 704–9.
164. Ugurlu, S. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever / S. Ugurlu, A. Hacıoglu, Y. Adibnia, V. Hamuryudan, H. Ozdogan // Orphanet J Rare Dis. – 2017. - V 30. - № 12 (1) – P.
165. Uslu, N. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children / N. Uslu, A. Yüce, H. Demir, IN. Saltik-Temizel, Y. Usta, E. Yilmaz, N. Beşbaş, F. Gürakan, H. Ozen, S. Ozen // Dig Dis Sci. – 2010. - № 55. – P. 3488–94.

166. van der Hilst, J. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature / J. van der Hilst, M. Moutschen, PE. Messiaen, BR. Lauwerys, S. Vanderschueren // *Biol: Targets Ther.* – 2016. - № 10. – P. 75–80.
167. Vandecasteele, SJ. Successful treatment of renal AA amyloidosis in familial Mediterranean fever with pegylated alpha-2a interferon / SJ. Vandecasteele, P. De Paepe, AS. De Vriese // *Clin Nephrol.* – 2011. - № 75. – P. 1–3.
168. Varan, O. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis / O. Varan, H. Kucuk, H. Babaoglu, et al // *Mod Rheumatol.* – 2018. – P. 1–4.
169. Vitale, A. A Snapshot on the On-Label and Off-Label Use of the Interleukin-1 Inhibitors in Italy among Rheumatologists and Pediatric Rheumatologists: A Nationwide Multi-Center Retrospective Observational Study / A. Vitale et al // *Front Pharmacol.* – 2016. - № 7. – P. 380.
170. Wu, B. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever / B. Wu, T. Xu, Y. Li, X. Yin // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015
171. Yazici, A. The prevalence of atopy in patients with familial Mediterranean fever and Behçet's disease / A. Yazici, E. Orge Gonullu, B. Kardes, A. Cefle // *Clin Exp Rheumatol.* – 2013. - № 31. – P. 68–70.
172. Yesilkaya, S. Development of a medication adherence scale for familial Mediterranean fever (MASIF) in a cohort of Turkish children / S. Yesilkaya et al // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. - № 33. – P. 156–S162.
173. Yildirim, K. Bone mineral density in patients with familial Mediterranean fever / K. Yildirim, S. Karatay, R. Cetinkaya, H. Uzkeser, A. Erdal, I. Capoglu, FH. Erdem // *Rheumatol Int.* – 2010. - № 30. – P. 305–8.
174. Yilmaz, Engin. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population / Engin Yilmaz, Seza Ozen, Banu Balç, Ali Duzova, Rezan Topaloglu, Nesrin Besbas, Umit Saatci, Aysin Bakkaloglu and Meral Ozguc // *European Journal of Human Genetics.* – 2001. - № 9. – P. 553-555.

175. Yilmaz, S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever / S. Yilmaz, M. Cinar, I. Simsek, H. Erdem, S. Pay // *Baillieres Clin Rheumatol.* – 2015. - № 54. – P. 564–565 .
176. Zadeh, N. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic / N. Zadeh, T. Getzug, WW. Grody // *Genet Med.* – 2011. – V. 13. - № 3. – P. 263–269.