

О.В. Жогова<sup>1, 2</sup>, С.В. Ивановский<sup>1, 2</sup>, Н.В. Лагунова<sup>1</sup>, А.В. Тумакова<sup>3</sup>, М.М. Костик<sup>3</sup><sup>1</sup> Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация<sup>2</sup> Республиканская детская клиническая больница, Симферополь, Российская Федерация<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 16.05.2020, принята к печати: 19.06.2020

**Обоснование.** Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание, наиболее часто встречающееся среди турок, евреев, армян, арабов и народностей, постоянно проживающих в бассейне Средиземного моря. До 2016 г. крымских татар не рассматривали как популяцию, в которой встречается ССЛ. **Цель исследования** — описать течение и исходы ССЛ у детей крымско-татарской национальности. **Методы.** Изучали данные историй болезни детей в возрасте до 18 лет с диагнозом ССЛ, верифицированным в соответствии с критериями Eurofever/PRINTO 2019 г. У всех пациентов оценивали характеристики дебюта болезни на момент последнего визита в клинику, а также особенности терапии. **Результаты.** Медиана возраста постановки диагноза ССЛ составила 9,5 (4; 14) лет, времени от первых клинических проявлений до постановки диагноза — 5,5 (2; 9) лет. Основными клиническими проявлениями ССЛ были: лихорадка и артрит ( $n = 16$ ), рожеподобные высыпания ( $n = 9/16$ ), перитонит ( $n = 8/16$ ), плеврит ( $n = 1/16$ ). У всех больных был артрит коленного, у 4/16 — тазобедренного сустава. У 12 детей в дебюте ССЛ диагностировали острую респираторную инфекцию, у 2 — прорезывание зубов, двое больных наблюдались с диагнозом «Ювенильный артрит». У 14/16 пациентов обнаружен вариант M694V гена MEFV (в гомозиготном состоянии — у 3), по одному случаю — варианты M680I и V726A. Родители 8/16 пациентов состояли в близком родстве (двоюродные и троюродные родственники). Непереносимость колхицина была обнаружена у 2/16, резистентность — у 4/16. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) получали 6 пациентов (канакинумаб — 4, тоцилизумаб — 2). Терапия колхицином и/или ГИБП была признана эффективной (уменьшение частоты, продолжительности и степени выраженности приступов, нормализация лабораторных признаков активности болезни) у всех больных. **Заключение.** Среди больных ССЛ крымско-татарской национальности преобладают гетерозиготные носители патологического варианта M694V гена (81%), в клинической картине доминируют лихорадка и артрит. ГИБП получал каждый третий больной. Терапия ГИБП во всех случаях была эффективной.

**Ключевые слова:** дети, семейная средиземноморская лихорадка, крымские татары, периодическая лихорадка, аутовоспалительные заболевания

**Для цитирования:** Жогова О. В., Ивановский С. В., Лагунова Н. В., Тумакова А. В., Костик М. М. Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2115

## ОБОСНОВАНИЕ

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — самое распространенное моногенное аутовоспалительное заболевание [1]. Оно характеризуется эпизодами спонтанной лихорадки продолжительностью 24–72 ч, которая сопровождается явлениями серозита (перитонит, плеврит), артрита, рожеподобными высыпаниями и высокой лабораторной активностью — лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) [2, 3]. ССЛ обусловлена патологическими вариантами гена MEFV, связанными с изменениями нуклеотидной последова-

тельности в экзонах 2 (вариант E148Q) и 10 (варианты M694V, M694I, V680I, V726A) [4–6]. Эти изменения приводят к нарушению структуры и функции пирина — белка, участвующего в процессах активации биосинтеза интерлейкина (IL) 1 [7, 8]. Для данного патологического состояния является характерным аутосомно-рецессивный тип наследования с мутацией в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, однако описано достаточно большое число примеров, когда ССЛ развивается у пациентов, имеющих мутацию в гетерозиготном состоянии [9–11]. Важным фактором высокой распространенности мутаций в популяции являются мононациональные

и близкородственные браки, что приводит к накоплению большего числа носителей гомозиготных вариантов [12].

ССЛ является заболеванием с четко выраженной этнической предрасположенностью: заболевание наиболее распространено среди турок, евреев, армян, арабов и народностей, постоянно проживающих в бассейне Средиземного моря (испанцы, итальянцы, французы, португальцы, жители Северной Африки) [13]. По этой причине ССЛ часто не принимают во внимание при ведении пациентов, не относящихся к целевым национальностям. Популяция крымских татар до 2016 г., когда был диагностирован первый случай ССЛ, не рассматривалась как целевая для поиска мутаций в гене *MEFV* [14]. Исторические аспекты появления патологических изменений в гене *MEFV* в крымско-татарской популяции были описаны ранее [14]. ССЛ встречается и в других популяциях, не имеющих отношения к известным целевым популяциям. Так, она была описана в Японии [15], Корее [16], Китае [17], однако эти случаи носят казуистический характер.

Учитывая ежегодную диагностику новых случаев ССЛ в популяции крымских татар, **целью нашего исследования** было представить описание течения и исходов заболевания у детей этой национальности.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование серии случаев.

### Критерии соответствия

На этапе скрининга изучали истории болезни детей крымско-татарской национальности в возрасте до 18 лет с окончательным диагнозом ССЛ, госпитализированных

в ревматологическое отделение Республиканской детской клинической больницы (г. Симферополь) в период с 2016 по 2020 г.

В исследование включали больных, у которых диагноз ССЛ удовлетворял диагностическим критериям Eurofever/PRINTO 2019 г. (табл. 1), и в т.ч. имелось наличие результатов секвенирования экзона 10 гена *MEFV* [18]. Верификация диагноза выполнена одним исследователем.

В исследование не включали пациентов с инфекционными заболеваниями (вирусные, бактериальные, глистные инвазии, туберкулез), гемобластозами, системными болезнями соединительной ткани.

### Критерии этнической принадлежности

Крымско-татарскую национальность устанавливали исходя из самоопределения обоих родителей. В исследование не включали пациентов, у которых хотя бы один из родителей указывал национальность, отличную от крымско-татарской.

### Целевые показатели исследования

Анализировали клинические характеристики ССЛ в дебюте заболевания и их изменение на фоне терапии к моменту последнего визита в клинику, в т.ч. наличие и продолжительность эпизода лихорадки, абдоминального синдрома, боли в грудной клетке, артралгии, артрита, а также параметры лабораторной активности (концентрацию гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, уровень СОЭ, СРБ). Результаты лабораторных тестов оценивали для периода типичного приступа при постановке диагноза и последнего доступного анализу визита в клинику в связи с приступом ССЛ. Также анализировали терапию

Olga V. Zhogova<sup>1, 2</sup>, Sergey V. Ivanovskiy<sup>1, 2</sup>, Natalya V. Lagunova<sup>1</sup>, Anastasia V. Tumakova<sup>3</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

## The Clinical Course and Outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar Patients: Preliminary Results of Case Series

**Background.** Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common monogenic autoinflammatory disease. It is more typical among Turks, Jews, Armenians, Arabs and nationalities of Mediterranean origin. Crimean Tatars were not considered as the population where FMF may occur until 2016. **Objective.** The aim of the study was to describe the clinical course and outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar children. **Methods.** We have studied data from medical records of children under the age of 18 with the diagnosis of FMF verified according to the Eurofever/PRINTO 2019 criteria. The disease onset characteristics were estimated on the last admission to the hospital, as well as aspects of management. **Results.** The median age of FMF diagnosis was 9.5 (4; 14) years, time from the first clinical manifestations to diagnosis establishment was 5.5 (2; 9) years. The primary clinical manifestations of FMF were fever and arthritis (n = 16), erysepidoid rash (n = 9/16), peritonitis (n = 8/16), pleurisy (n = 1/16). All patients had knee arthritis, and 4/16 had hip arthritis. 12 children with FMF at debut were diagnosed as acute respiratory infection, 2 — as teething, 2 — as juvenile arthritis. The M694V variant of *MEFV* gene were revealed in 14/16 patients (3 in homozygous state), M680I and V726A variants were revealed once each. Parents of 8/16 patients were close relatives (cousins and second cousins). Colchicine intolerance was diagnosed in 2/16 patients, resistance — in 4/16 patients. Genetically biologic drugs were prescribed for 6 patients (canakinumab in 4 cases, tocilizumab in 2 cases). Colchicine and/or biologic therapy was effective in all patients (lesser frequency, duration and severity of episodes; improvement of laboratory signs of disease activity). **Conclusion.** Heterozygous pathological variant M694V of *MEFV* gene is the most common among Crimean Tatar patients with FMF, when the most frequent clinical signs are fever and arthritis. Every third patient has received biologic therapy. This therapy was effective in all cases.

**Key words:** children, Familial Mediterranean Fever, Crimean Tatar, periodic fever, autoinflammatory diseases

**For citation:** Zhogova Olga V., Ivanovskiy Sergey V., Lagunova Natalya V., Tumakova Anastasia V., Kostik Mikhail M. The Clinical Course and Outcomes of Familial Mediterranean Fever in Crimean Tatar Patients: Preliminary Results of Case Series. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 200–206. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2115

**Таблица 1.** Критерии Eurofever/PRINTO для диагностики ССЛ (адапт. из [18])

**Table 1.** Eurofever/PRINTO criteria for Familial Mediterranean Fever diagnostics (adapted from [18])

Новые классификационные критерии
Наличие подтверждающего генотипа гена <i>MEFV</i> * и как минимум одного из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• продолжительность эпизода 1–3 сут;</li> <li>• артрит;</li> <li>• боль в грудной клетке;</li> <li>• боль в животе</li> </ul>
Или
Наличие неподтверждающего генотипа гена <i>MEFV</i> ** и как минимум двух из следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• продолжительность эпизода 1–3 сут;</li> <li>• артрит;</li> <li>• боль в грудной клетке;</li> <li>• боль в животе</li> </ul>
Клинические классификационные критерии
Как минимум 6 из нижеперечисленных 9 критериев Наличие: <ul style="list-style-type: none"> <li>• восточно-средиземноморская этническая группа***;</li> <li>• продолжительность эпизода 1–3 сут;</li> <li>• артрит;</li> <li>• боль в грудной клетке;</li> <li>• боль в животе.</li> </ul> Отсутствие: <ul style="list-style-type: none"> <li>• афтозный стоматит;</li> <li>• уртикарные высыпания;</li> <li>• пятнисто-папулезные высыпания;</li> <li>• болезненные лимфатические узлы</li> </ul>

*Примечание.* \* — патогенный или вероятно-патогенный вариант (гомозиготный или биаллельный компаунд-гетерозиготный);

\*\* — вариант гена *MEFV* в биаллельном компаунд-гетерозиготном состоянии (один аллельный вариант гена патогенный, а второй — неопределенной значимости, или оба биаллельных варианта неопределенной значимости, или один патогенный аллельный вариант в гетерозиготном состоянии).

\*\*\* — турки, армяне, неашкеназские евреи, арабы.

Более подробная информация по используемым терминам представлена в табл. 7 приложения к статье [18].

Диагностические характеристики новых критериев: чувствительность — 0,94, специфичность — 0,95, точность — 0,98; клинических критериев: чувствительность — 0,91, специфичность — 0,92 и точность — 0,97 соответственно.

Note. \* — Pathogenic or likely pathogenic variants (heterozygous in AD diseases, homozygous or in trans (or biallelic) compound heterozygous in AR diseases); \*\* — In trans compound heterozygous for one pathogenic *MEFV* variants and one VUS, or biallelic VUS, or heterozygous for one pathogenic *MEFV* variant. \*\*\* — Turks, Armenians, non-Ashkenazi Jews, Arabs.

More information on used terms can be found in Supplementary Table 7 [18].

Diagnostic pattern of new criteria: sensitivity — 0,94, specificity — 0,95, accuracy — 0,98; clinical criteria: sensitivity — 0,91, specificity — 0,92 and accuracy — 0,97 respectively.

(доза, резистентность и переносимость базовой терапии колхицином, наличие побочных эффектов), проводимую от момента постановки диагноза до последнего визита в клинику. Под непереносимостью понимали совокупность нежелательных явлений, не позволявших пациенту принимать колхицин. Нежелательными явлениями считали жалобы пациента или его законного представителя, зафиксированные в истории болезни. Резистентностью к колхицину считали наличие повторяющихся атак ССЛ  $\geq 1$  раза

в месяц на протяжении  $\geq 6$  мес, несмотря на максимальную переносимую дозу колхицина [19].

### Анализ в подгруппах

Особенности течения и терапии ССЛ изучали в подгруппе пациентов с непереносимостью колхицина (информация была получена из историй болезни пациентов).

### Этическая экспертиза

Соответствие исследования нормам, изложенным в Хельсинкской декларации, подтверждено положительным решением этического комитета Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 7 от 06.05.2020 г.). Пациенты и их законные представители при госпитализации подписывали информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью (информация получена из историй болезни). Все данные о пациентах, использованные в настоящем исследовании, были анонимизированы.

### Статистический анализ

Анализ полученных данных осуществлен с применением пакетов статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с использованием критерия Манна–Уитни, качественных показателей — критерия Пирсона  $\chi^2$  или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2$  была  $< 5$ . Для сравнения количественных переменных двух зависимых (до-после) выборок использовали тест Вилкоксона, для категориальных переменных — тест Мак-Нимара (для расчетов использовали онлайн-калькулятор <https://medstatistic.ru>).

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 16 больных ССЛ. У 12 детей первым диагнозом была ОРВИ, у 2 — прорезывание зубов, еще 2 больных наблюдались с диагнозом «Ювенильный артрит». Половина детей с ССЛ были рождены в близкородственном браке (табл. 2). Обращает на себя внимание большой временной промежуток от появления симптомов болезни до постановки диагноза. Случаев системного амилоидоза выявлено не было. Все пациенты получали терапию колхицином в возрастных дозировках, у 2 больных отмечены признаки непереносимости колхицина (тошнота, боль в животе, диарейный синдром) с последующим снижением дозы препарата и пропусками терапии, у каждого четвертого — резистентность к колхицину. Треть больных получали ГИБП (см. табл. 2).

### Основные результаты исследования

На фоне проводимой монотерапии колхицином ( $n = 10$ ), комбинированной терапии колхицином с ГИБП ( $n = 4$ ) и монотерапии ГИБП (тоцилизумаб,  $n = 2$ ) отмечено уменьшение частоты, продолжительности и степени выраженности приступов. У 9 (56%) больных зафиксирована

нормализация концентрации СРБ (< 5 г/л), у 8 (50%) — концентрации гемоглобина (120–140 г/л) и лейкоцитов ( $4-9 \times 10^9$ /л), у 13 (81%) — числа тромбоцитов ( $180-350 \times 10^9$ /л), у 15 (94%) — СОЭ (< 20 мм/ч) (табл. 3). Медиана периода отслеживания результатов терапии (время с момента постановки диагноза до последнего визита в клинику) составила 2,6 (0,8; 2,8) года.

#### Факторы, ассоциированные с непереносимостью колхицина

Пациенты, получавшие ГИБП из-за непереносимости или резистентности к колхицину ( $n = 6$ ), в период последнего визита в клинику имели более высокую концентрацию СРБ и большую продолжительность приступов по сравнению с пациентами, у которых заболевание контролировалось монотерапией колхицином (табл. 4). Различий по другим изученным в исследовании параметрам между группами выявлено не было. У 2 пациентов, получавших колхицин, в качестве побочного эффекта терапии был зарегистрирован диарейный синдром с последующей отменой препарата и назначением ГИБП, еще у 2 — транзиторное увеличение активности печеночных ферментов, потребовавшее временного прекращения терапии.

Важно отметить, что непереносимость/резистентность к колхицину имела место у всех гомозиготных носителей аллеля *M694V* ( $n = 3$ ), переведенных в конечном итоге на терапию ГИБП.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

К особенностям течения ССЛ у пациентов крымско-татарской национальности можно отнести высокую долю гетерозиготных носителей варианта *M694V* гена *MEFV*,

**Таблица 2.** Характеристика больных ССЛ, включенных в исследование ( $n = 16$ )

**Table 2.** Characteristics of enrolled patients with Familial Mediterranean Fever ( $n = 16$ )

Признак	Значения
Пол (мужской), абс. (%)	6 (38)
Возраст (при включении в исследование), годы	11,3 (6,8; 14,9)
Возраст дебюта ССЛ, годы	2,0 (0,3; 4,9)
Возраст постановки диагноза ССЛ, годы	9,5 (4,0; 14,2)
Время до постановки диагноза ССЛ, годы	5,5 (2,0; 9,3)
Дети от близкородственного брака, абс. (%)	8 (50)
Масса тела, кг	41 (31; 48)
Варианты гена <i>MEFV</i> (экзон 10), абс. (%)	
• <i>M694V</i>	14 (88)
• <i>M680I</i>	1 (6)
• <i>V726A</i>	1 (6)
• гомозиготы <i>M694M</i>	3 (19)
• гетерозиготы	13 (81)
Колхицин, абс. (%)	16 (100)
• средняя доза, мг	1,5 (1,0; 1,5)
• средняя доза, мг/кг	0,03 (0,02; 0,05)
Резистентность к колхицину, абс. (%)	4 (25)
Непереносимость колхицина, абс. (%)	2 (13)
Генно-инженерные биологические препараты, абс. (%)	
• канакинумаб	4 (25)
• тоцилизумаб	2 (13)

Примечание (здесь и в табл. 3, 4). ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка.

Note (here and in Tables 3, 4). ССЛ — Familial Mediterranean Fever.

**Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных характеристик ССЛ у больных крымско-татарской национальности

**Table 3.** Dynamics of clinical and laboratory characteristics of Crimean Tatar patients with Familial Mediterranean Fever

Характеристики ССЛ	В дебюте	Последний визит	<i>p</i>
<b>Клинические признаки ССЛ</b>			
Продолжительность приступа, ч	90 (84; 144)	0 (0; 2)	< 0,001
Лихорадка, абс. (%)	16 (100)	5 (31)	< 0,001
Артрит, абс. (%)	16 (100)	5 (31)	< 0,001
Артралгии, абс. (%)	16 (100)	6 (38)	0,002
Моноартрит, абс. (%)	14 (87)	5 (31)	0,013
Олигоартрит, абс. (%)	2 (13)	0 (0)	0,716
Пораженные суставы, абс. (%)			
• коленный сустав	16 (100)	5 (31)	< 0,001
• тазобедренный сустав	4 (25)	0 (0)	0,450
Боль в грудной клетке, абс. (%)	1 (7)	0 (0)	0,858
Боль в животе, абс. (%)	8 (50)	2 (13)	0,201
• > 3 ч	8 (50)	1 (6)	0,145
Рожеподобные высыпания, абс. (%)	9 (57)	0 (0)	0,061
<b>Лабораторные признаки ССЛ</b>			
Гемоглобин, г/л	104 (98; 111)	121 (111; 131)	0,003
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	20,0 (14,0; 29,0)	9,7 (8,3; 12,0)	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	400 (340; 468)	289 (224; 329)	0,005
СОЭ, мм/ч	51 (25; 95)	8 (5; 12)	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	52,5 (31,0; 98,0)	5,5 (1,2; 12,0)	< 0,001

**Таблица 4.** Особенности течения ССЛ у пациентов с переносимостью и непереносимостью колхицина  
**Table 4.** Clinical course of Familial Mediterranean Fever in patients with tolerance and intolerance to colchicine

Характеристики ССЛ	Переносимость колхицина (n = 10)	Непереносимость/резистентность к колхицину (n = 6)	p
Время до постановки диагноза ССЛ, годы	8,5 (7,0; 12,0)	2,3 (2,0; 4,0)	0,026
Продолжительность приступа (последний визит), ч	0 (0; 0)	2 (0; 4)	0,04
С-реактивный белок, мг/л (последний визит)	2,5 (0,3; 8,0)	4,5 (5,0; 17,0)	0,026

преобладание в клинической картине болезни артрита и лихорадки над серозитами. У большинства пациентов крымско-татарской национальности с ССЛ заболевание удавалось контролировать монотерапией колхицином. Однако в каждом третьем случае потребовалось проведение комбинированной терапии с добавлением ГИБП. У половины пациентов с непереносимостью или резистентностью к колхицину обнаружен гомозиготный аллель M694V гена *MEFV*. Эта группа больных отличалась также более высокой активностью ССЛ.

#### Ограничения исследования

Ограничения связаны с маленькой выборкой и сравнительно коротким периодом наблюдения (медиана составила 2,6 года) за пациентами. Недостаточная осведомленность врачей о наличии ССЛ в популяции крымских татар предположительно приводит к диагностике в первую очередь пациентов с более выраженной клинической картиной, что может завышать показатели степени тяжести и активности болезни у больных, данные которых были проанализированы в настоящем исследовании. Ориентировочная частота ССЛ составляет 5,7 случая на 100 тыс. населения или 22 на 100 тыс. детского населения (для пациентов, проживающих на территории Крымского полуострова). В связи с тем что большая часть крымских татар проживает вне территории Крымского полуострова, можно предположить, что общее число пациентов многократно превышает выявленное нами.

#### Обсуждение основного результата исследования

В нашем исследовании дано описание педиатрических случаев ССЛ в Республике Крым среди пациентов крымско-татарской национальности. Диагностика ССЛ является преимущественно клинической. К настоящему времени разработаны 6 наборов диагностических критериев [18, 20–22], из которых только последние критерии Eurofever/PRINTO содержат пункт о диагностической роли патологических вариантов гена *MEFV* [18]. До выхода критериев Eurofever/PRINTO в 2019 г. наиболее распространенными в клинической практике были критерии Tel-Hashomer, в которых в качестве одного из диагностических критериев учитывалась этническая группа пациентов (евреи-сефарды, арабы, армяне и турки) [20]. В последних клинических критериях Eurofever/PRINTO также в качестве одного из них указывается восточно-средиземноморское происхождение пациента (турки, армяне, евреи-неашкенази, арабы) [18].

Крымско-татарский этнос происходит от тюркоязычных племен — печенегов, половцев, пришедших на территорию Крымского полуострова в X–XI вв., впоследствии слившихся с пришлыми татаро-монголами (XIII в.), крымскими греками и половцами (кипчаками),

а затем и с турками-османами после захвата последними Крымского полуострова в 1475 г. [14]. По нашему мнению, это обстоятельство можно рассматривать как один из ключевых вопросов гиподиагностики ССЛ в группе крымских татар. Кроме того, в настоящее время высокий уровень миграции населения и межнациональные браки зачастую затрудняют самоидентификацию индивидуумов. В странах, где ССЛ широко распространена (таких как Турция, Израиль, арабские страны), она входит в круг дифференциальной диагностики лихорадки ребенка любого возраста. При этом в других странах/этнических группах, где данная болезнь не так «популярна», либо отсутствуют данные о ее распространении (диагностика ССЛ всегда запаздывает во времени), либо много вариантов, как в случае с крымскими татарами, многие случаи остаются недиагностированными. Так, медиана времени от появления симптомов до постановки диагноза ССЛ в целевой популяции турок и армян, проживающих в Германии, составляет 8 лет, тогда как в Турции — 2,5 года [23, 24]. В изученной нами выборке диагноз ССЛ устанавливали достаточно поздно, в среднем (медиана) через 5,5 лет, что соответствует показателю в странах, где ССЛ является редким заболеванием [23]. Среди особенностей клинической картины следует отметить большую долю детей с дебютом ССЛ в возрасте до 2 или до 5 лет (44 и 75% соответственно). Так, в основных популяциях, где распространена ССЛ, дебют в возрасте до 2 лет встречается у 15% детей, в возрасте младше 5 лет — у 58–65% [24]. В качестве второй особенности следует отметить меньшую частоту встречаемости детей с перитонитом: 50% (по данным других исследований — 82–96%) [25]. Боль в грудной клетке, связанная с плевритом, имела у 7% пациентов, что в целом соответствует ранее опубликованным данным (< 18%) и объясняется увеличением доли пациентов с плевритом пропорционально возрасту [12, 26].

Артрит был отмечен у всех больных ССЛ в нашей выборке. Для сравнения: частота артрита при ССЛ в арабских странах составляет до 37% [27], в Турции — до 47% [28], среди евреев-сефардов — 77% [3]. Известно, что рецидивирующий артрит является независимым предиктором развития АА-амилоидоза — это указывает на факт клинической и прогностической значимости артрита у пациентов с ССЛ [29]. Относительно высокой была и частота случаев рожеподобных высыпаний (57% в сравнении с 3–46% в других исследованиях [9, 26]). Напротив, интенсивная боль в нижних конечностях, отмечаемая 50–66% больных ССЛ [26, 30], у наших пациентов не подтверждена. По нашему мнению, в большинстве случаев частота артрита и рожеподобных высыпаний коррелирует с частотой носительства высокопенетрантного аллеля

*M694V* гена *MEFV*. В нашем исследовании этот вариант гена был обнаружен у 88% больных. В турецкой популяции частота встречаемости аллеля в общей группе пациентов с ССЛ составляет 54% (в группе пациентов с острым артритом — 63%) [26], в Армении и Сирии — 36% [31], у евреев — 65% [6]. В группе пациентов с рожеподобными высыпаниями частота аллеля *M694V*, по некоторым данным, была в 2 раза выше, чем в общей группе пациентов [9, 26]. В группе пациентов крымско-татарской национальности с рожеподобными высыпаниями все пациенты имели патологический вариант *M694V* гена *MEFV* (7 — в гетерозиготном, 2 — в гомозиготном состоянии).

### Терапия ССЛ

Всем пациентам, включенным в наше исследование, была назначена терапия колхицином, которая была эффективна у 63% больных, что соответствует ранее опубликованным данным (51–68%) [19, 28]. Резистентность к колхицину отмечена у 2,7–10% больных [12, 19, 32], а по нашим данным — у 25%, что было основанием для добавления к терапии ГИБП канакинумаба. У 2 пациентов имела место непереносимость колхицина в виде диарейного синдрома, что не позволило назначить препарат в более высокой дозе и надежно контролировать болезнь. Это также потребовало назначения биологической терапии (инициирована терапия тоцилизумабом). Тоцилизумаб может рассматриваться как препарат для лечения пациентов с ССЛ, однако его эффективность продемонстрирована в небольших исследованиях серий случаев. Рандомизированных клинических исследований не проводилось, официальных показаний тоцилизумаба для терапии ССЛ не имеет [33, 34]. Резистентность к колхицину, равно как и непереносимость, являются признаками высокой активности заболевания, неблагоприятного прогноза, риска развития амилоидоза и часто ассоциированы с носительством варианта *M694V* гена *MEFV*, преимущественно в гомозиготном состоянии [9, 28]. Таким пациентам для контроля над болезнью зачастую требуется биологическая терапия [35]. В нашей когорте 50% пациентов с резистентностью и непереносимостью колхицина были носителями гомозиготного генотипа *M694V*, что коррелирует с результатами ранее проведенных исследований [36]. Пациенты из нашей выборки с признаками непереносимости или резистентности к колхицину имели более тяжелое течение заболевания (сохраняющиеся приступы продолжительностью 2 ч, относительно высокий уровень СРБ на фоне терапии ГИБП), что также связано с носительством генотипа *M694V*. Назначенная терапия ГИБП была эффективна у всех пациентов, исходы оказались сопоставимы с таковыми в группе пациентов, получавших колхицин, за исключением двух вышеперечисленных параметров. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в лечении колхицинрезистентной формы ССЛ показан только канакинумаб. Его эффективность была подтверждена результатами рандомизированного клинического исследования CLUSTER у детей и взрослых, а также серий наблюдений в реальной клинической практике у взрослых пациентов [37, 38].

Случаев амилоидоза у больных ССЛ крымско-татарской национальности зафиксировано не было. Это может быть обусловлено относительно маленькой выборкой, детским возрастом пациентов (небольшая продолжительность заболевания), сравнительно невысокой долей пациентов, гомозиготных по высокопенетрантной мутации *M694V* гена *MEFV*, которая рассматривается как фактор риска развития амилоидоза [28].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено первое систематизированное описание случаев ССЛ у детей крымско-татарской национальности. Отмечена высокая частота гетерозиготных носителей варианта *M694V* гена *MEFV*, что указывает на необходимость молекулярно-генетического типирования детей крымско-татарской национальности с периодическими лихорадками аналогично рекомендациям в странах, где распространена ССЛ. Показано также, что в клинической картине доминируют лихорадка и артрит. У каждого третьего больного была отмечена резистентность или непереносимость колхицина, потребовавшие перевода на терапию ГИБП. Необходимы дальнейшие исследования для изучения особенностей ССЛ в популяции крымских татар.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Новартис».

Сотрудники компании не участвовали в планировании, проведении и обсуждении результатов настоящего исследования.

### FINANCING SOURCE

The article has been funded by Novartis.

Company employees did not participate in planning, conducting and discussing of the results of this study.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Новартис», «Санофи».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

**Mikhail M. Kostik** — receives fees for lecturing from Pfizer, Novartis, Sanofi companies.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ORCID

**О. В. Жогова**

<https://orcid.org/0000-0002-2336-6246>

**С. В. Ивановский**

<https://orcid.org/0000-0001-8814-1948>

**Н. В. Лагунова**

<https://orcid.org/0000-0001-5296-2752>

**А. В. Тумакова**

<https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

**М. М. Костик**

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
2. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 $\beta$  production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(26):9982–9987. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967;43(2):227–253. doi: 10.1016/0002-9343(67)90167-2.
4. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553–555. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674.
5. Toutou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781–1782. doi:10.1373/clinchem.2003.025791.
6. Toutou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):473–483. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200658.
7. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797–807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5.
8. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25–31. doi: 10.1038/ng0997-25.
9. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185–190.
10. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1862–1866. doi: 10.1002/art.24570.
11. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1851–1861. doi: 10.1002/art.24569.
12. Ece A, Cakmak E, Uluca U, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207–212. doi: 10.1007/s00296-013-2858-1.
13. Kastner DL, Aksentijevich I. Intermittent and periodic arthritis syndromes. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 1411–1461.
14. Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. *Научно-практическая ревматология*. — 2019. — Т. 57. — № 3. — С. 339–344. [Zhogova OV, Lagunova NV, Ivanovsky SV et al. Family Mediterranean fever in the Republic of Crimea: description of a series of cases with analysis of historical and ethnographic aspects of the disease. *Scientific and practical rheumatology*. 2019;57(3): 339–344. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-339-344.
15. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1671–1676. doi: 10.3899/jrheum.081278.
16. Lim AL, Jang HJ, Han JW, et al. Familial Mediterranean fever: the first adult case in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11): 1424–1427. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1424.
17. Li J, Zhang Y, Wang W, et al. Three cases with familial Mediterranean fever misdiagnosed as juvenile idiopathic arthritis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017;55(5):383–387. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.015.
18. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8): 1025–1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048.
19. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644–651. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
20. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10): 1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
21. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2): 92–97. doi: 10.1080/030097498440949.
22. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):67–72. doi: 10.1093/rheumatology/39.1.67.
23. Ozen S, Demirkaya E, Amarian G, et al. Results from a multicentre international registry of familial Mediterranean fever: impact of environment on the expression of a monogenic disease in children. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):662–667. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202708.
24. Ozen S, Aktay N, Lainka E, et al. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *J Clin Rheumatol*. 2013 Aug;19(5):246–51. doi: 10.1097/RHU.0b013e31829ce005.
25. Berkun Y, Ben-Chetrit E, Klar A, Ben-Chetrit E. Peritoneal adhesions and intestinal obstructions in patients with familial Mediterranean fever are they more frequent? *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(5): 316–321. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.11.002.
26. Barut K, Sahin S, Adrovic A, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):67–74. doi: 10.1007/s00296-017-3796-0.
27. Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):540–544. doi: 10.1007/bf01957901.
28. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11. doi: 10.1097/01.md.0000152370.84628.0c.
29. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–1261. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.
30. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3221–3226. doi: 10.1002/art.38797.
31. Jarjour RA, Al-Berrawi S. Familial Mediterranean fever in Syrian children: phenotype-genotype correlation. *Rheumatol Int*. 2015; 35(4):629–634. doi: 10.1007/s00296-014-3116-x.
32. Manna R, Cerquaglia C, Curigliano V, et al. Clinical features of familial Mediterranean fever: an Italian overview. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13 Suppl 1:51–53.
33. Colak S, Tekgoz E, Cinar M, Yilmaz S. The assessment of tocilizumab therapy on recurrent attacks of patients with familial Mediterranean fever: A retrospective study of 15 patients. *Mod Rheumatol*. 2020;1–3. doi: 10.1080/14397595.2019.1709258.
34. Ugurlu S, Hacıoğlu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.
35. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, et al. Nationwide experience with off-label use of interleukin-1 targeting treatment in Familial Mediterranean Fever patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(7):1090–1094. doi: 10.1002/acr.23446.
36. Gul A. Approach to the patients with inadequate response to colchicine in familial Mediterranean fever. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):296–303. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.001.
37. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1908–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
38. Laskari K, Boura P, Dalekos GN. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017;44(1):102–109. doi: 10.3899/jrheum.160518.