Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания

Жогова О.В.[1, 2], Лагунова Н.В.[1, 2], Ивановский С.В.[1, 2], Салугина С.О.[3], Костик М.М.[4]

[1]ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; [2]ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Симферополь, Россия; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия
[1]295007, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; [2]295034, Республика Крым, Симферополь, ул. Титова, 71; [3]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [4]194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[1]V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; [2]Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol, Russia; [3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [4]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[1]4, Academician Vernadsky Prospect, Simferopol, Republic of Crimea 295006; [2]71, Titov St., Simferopol, Republic of Crimea 295034; [3]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [4]2, Litovskaya, Saint Petersburg 194100

Контакты:
Михаил Михайлович Костик;
kost-mikhail@yandex.ru

Contact:
Mikhail Kostik;
kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 27.03.19

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – это моногенное аутовоспалительное заболевание с высокой распространенностью в некоторых странах. Носителями гена *MEFV*, вызывающего ССЛ, являются евреи, армяне, турки, арабы и представители других национальности со средиземноморским происхождением. Крымские татары – одна из наций, населяющих полуостров Крым, которые формально не относятся к популяциям средиземноморского происхождения. До 2016 г. не было данных о наличии ССЛ в Крыму среди крымско-татарского населения, однако за последние 2 года в Республике Крым были диагностированы 15 новых случаев ССЛ. В статье приводятся данные о пациентах с ССЛ, а также сведения об этническом происхождении крымских татар, объясняющие возможную природу мутантных аллелей в популяции.
Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; периодическая болезнь; лихорадка неясного генеза; блокатор интерлейкина 1.
Для ссылки: Жогова ОВ, Лагунова НВ, Ивановский СВ и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):339-344.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA: A DESCRIPTION OF A SERIES OF CASES WITH AN ANALYSIS OF HISTORICAL AND ETHNOGRAPHIC ASPECTS OF THE DISEASE

Zhogova O.V.[1, 2], Lagunova N.V.[1, 2], Ivanovsky S.V.[1, 2], Salugina S.O.[3], Kostik M.M.[4]

Familial Mediterranean fever (FMF) is a monogenic autoinflammatory disease with a high prevalence in some countries. The carriers of the MEFV gene causing FML are Jews, Armenians, Turks, Arabs and other nationalities of Mediterranean origin. Crimean Tatars are one of the nations that inhabit the Crimean peninsula, who do not formally belong to Mediterranean populations. Until 2016, there were no data on FMF in Crimea among the Crimean Tatar population; however, 15 new cases of FMF have been diagnosed in the Republic of Crimea in the past 2 years. The paper provides data on FML patients and information about the ethnic origin of the Crimean Tatars, explaining the possible origin of mutant alleles in the population.
Keywords: familial Mediterranean fever; periodic disease; fever of unknown origin; interleukin-1 blocker.
For reference: Zhogova OV, Lagunova NV, Ivanovsky SV, et al. Familial Mediterranean fever in the Republic of Crimea: a description of a series of cases with an analysis of historical and ethnographic aspects of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):339-344 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-339-344

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является самым распространенным вариантом наследственного аутовоспалительного заболевания [1]. Она связана с мутациями в гене пирина (*MEFV* – **ME**diterranean **Fe**Ver), что приводит к появлению эпизодов циклического воспаления, представленных лихорадкой, артритом, серозитом, или персистирующего воспаления [2, 3]. Диагностика заболевания основывается на диагностических критериях, таких как критерии Ter-Hashomer и их упрощенный вариант – критерии A. Livneh и соавт. [4]. Позже были предложены педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. [5], однако в реальной клинической практике для диагностики ССЛ у взрослых и детей используют критерии Tel-Hashomer, модифицированные M. Pras [4–6]. При этом учитываются клиническая картина, этническая принадлежность и семейный анамнез [7]. Генетическая диагностика проводится для подтверждения заболевания, а также в сомнительных или нетипичных случаях, таких как атипичные фебрильные приступы, наличие АА-амилоидоза без приступов ССЛ (так называемый II тип ССЛ) [8].

Несмотря на большое число мутаций, описанных в *MEFV*, в настоящее время причинно-значимыми считают мутации, расположенные в 10-м (p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.M694I) и 2-м (p.E148Q) экзонах данного гена [9, 10]. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако известны как случаи его развития у гетерозигот с высокопенетрантными мутациями, так и отсутствие клинической картины у гомозигот – носителей высокопенетрантных мутаций (так называемый III тип ССЛ) [11]. У пациентов – носителей гетерозиготных высокопенетрантных мутаций гена *MEFV* при наличии типичных фебрильных эпизодов либо атипичных приступов рекомендуется 3–6-месячный курс терапии колхицином. Если на фоне такого лечения клиническая симтоматика купируется, может быть установлен диагноз ССЛ [8, 12].

Заболевание носит этнический характер. Мутации встречаются преимущественно среди турок, евреев, армян, а также коренных жителей Средиземноморского региона, который включает страны Ближнего Востока, Северной Африки, юга Европы [1]. В Российской Федерации заболевание распространено в основном среди лиц армянской и азербайджанской национальностей [13, 14].

Учитывая этнические особенности, в реальной клинической практике ССЛ может быть заподозрена прежде всего у пациентов, относящихся к вышеперечисленным национальностям [4]. ССЛ у пациента, не относящегося к соответствующей национальности, может остаться нераспознанной или диагностируется с существенным опозданием.

В данной статье представлена информация о 15 пациентах с ССЛ крымско-татарской национальности, проживающих на территории Республики Крым. По нашим сведениям, ранее в данной национальной группе не описывалось случаев ССЛ. Приводим описание серии случаев.

В 2016 г. в соматическое отделение Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя поступила девочка (пробанд 1 – П1; 8 лет), по национальности крымская татарка, с жалобами на периодические боли и отечность в коленных и голеностопных суставах, утреннюю скованность продолжительностью до 1 ч, на фоне повышения температуры до субфебрильных значений. Эти симптомы появляются в течение полугода с периодичностью 1 раз в месяц. Объективно: отечность коленных и голеностопных суставов, местно над суставами температура повышена, движения ограничены из-за боли, температура тела 38,3 °С, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). По данным ультразвукового исследования имелись признаки незначительного синовита коленных суставов. Диагностирован ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, олигоартрит. Назначена терапия диклофенаком, метотрексатом и фолиевой кислотой. Через 4 дня температура тела нормализовалась, суставной синдром купирован, острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) снизились. Девочка продолжала назначенную терапию.

Через 4 мес в хирургическое отделение Республиканской детской больницы г. Симферополя поступает брат (П2; 1,5 года) вышеуказанной пациентки с острой болью в животе, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью на высоте лихорадки (рис. 1, а, б), болями в мышцах нижних конечностей, повышением СОЭ и содержания СРБ. Заподозрен острый аппендицит, выполнена аппендэктомия, при гистологическом исследовании удаленного отростка – признаки асептического воспаления. В течение 3 дней температура тела нормализовалась, острофазовые показатели снизились. Через 2 нед у ребенка вновь появляется острая боль в животе, сопровождающаяся рвотой на высоте лихорадки, отечность и боль в обоих голеностопных суставах, отечность и гиперемия мошонки (рис. 2).

Через 6 мес пациентка П1 повторно обращается с жалобами на лихорадку до фебрильных значений, сыпь на разгибательной поверхности обеих верхних конечностей (рис. 3, а, б) отечность и боль в правом коленном и правом голеностопном суставах, боль в животе, повторяющиеся в течение 6 мес каждые 2 нед. Учитывая семейный анамнез (похожая симптоматика у брата и сестры), заподозрена ССЛ, девочке отменен метотрексат. Обнаружена мутация c.2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии у П1 и ее брата – П2. Начата терапия колхицином 0,5 мг 2 раза в день (П1) и 0,5 мг 1 раз в день (П2). В мае 2017 г. к ревматологу обратились остальные четверо детей из этой семьи с похожими жалобами.

У брата пробанда (П3; 3 года) отмечались эпизоды повышения температуры до 39,5 °С, повторяющиеся примерно через неделю, плохо купирующиеся антипиретиками, транзиторный синовит с локальной гиперемией обоих коленных и правого голеностопного сустава во время приступа лихорадки, эпизодически – мелкоточечная сыпь (на высоте лихорадки), утренняя скованность более часа. В момент эпизода лихорадки отмечается повышение СОЭ и уровня СРБ, в межприступный период лабораторные показатели нормализуются. В связи со стереотипной клинической картиной установлен диагноз ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694 в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 1 раз в сутки.

У брата пробанда (П4; 6 лет) отмечались эпизоды лихорадки до 39–40 °С, сопровождающиеся болью в животе, рвотой, болями в голеностопном суставе, эпизодами крупнопятнистой зудящей сыпи на теле, отечностью и гиперемией правого уха (рис. 4). Данные изменения возникали с рождения, однако за последние месяцы их интенсивность увеличилась, а частота возросла до 1 раза в неделю. Диагностирована ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг/сут.

Сестра пробанда (П5; 11 лет) – жалобы на головные боли в течение 4 лет, повышение температуры до фебрильных значений 2 раза в неделю, на высоте лихорадки – крупно-

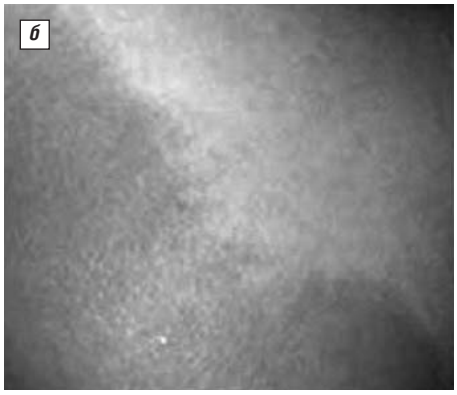

Рис. 1. Пятнисто-папулезные высыпания у пациента П2 с ССЛ на высоте лихорадки *(а, б)*

Рис. 2. Отечность и гиперемия мошонки, геморрагические высыпания в области мошонки и крайней плоти у пациента П2 с ССЛ в момент приступа

Рис. 3. Пятнисто-папулезные высыпания у пациентки П1 с ССЛ на высоте лихорадки *(а, б)*

Рис. 4. Отечность и гиперемия ушной раковины у пациента П4 с ССЛ в момент приступа

пятнистая розовая сыпь по всему телу, зудящая. Около 6 мес назад появились боли в правом коленном суставе, около 3 нед назад – периодическая боль в правом тазобедренном суставе с резким ограничением движений. Движения резко ограничены в правом тазобедренном суставе, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого тазобедренного сустава – признаков синовита нет. Учитывая семейный анамнез, диагностирована ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки.

Сестра пробанда (П6; 8 лет) – жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, плохо купируемое антипиретиками, крупнопятнистую розовую сыпь на высоте лихорадки, боль в икроножных мышцах, голеностопных суставах, боли в животе, сопровождающиеся рвотой. Эти изменения появились около 6 мес назад. Проведена генетическая диагностика – выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии, была назначена терапия колхицином по 0,5 мг 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 2 мг/сут с недостаточной эффективностью.

Родители (Р): отец (Р1; 43 года) – жалобы на повышение температуры до фебрильных значений, плохо купируемое антипиретиками, появление розовой 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. Эти симптомы возникают 1 раз в неделю с раннего детства. Выявлена мутация c.2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Диагностирована ССЛ. Назначен колхицин 0,5 мг 3 раза в сутки, который частично улучшил состояние пациента, при увеличении дозы колхицина до 3 мг/сут, лихорадка и другие проявления ССЛ купировались, но появлялись боли в животе, спазмы, диарея, в связи с чем больной самостоятельно уменьшил дозу колхицина до переносимой.

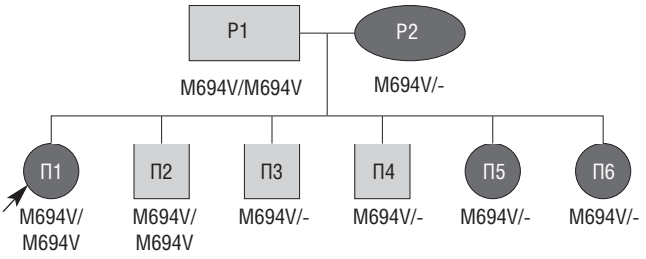

Рис. 7. Родословная двух поколений семьи с ССЛ

При обследовании у него также обнаружены двусторонний сакроилиит и антиген HLA-B27, что позволило поставить второй диагноз – анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Дед и прадед по отцовской линии предъявляли те же жалобы с ранних лет, умерли в возрасте 40–45 лет от неизвестной болезни почек, что позволяет думать о наличии амилоидоза как типичного осложнения ССЛ, учитывая семейный анамнез.

Мать (Р2; 35 лет) – жалобы на периодические боли в животе, сопровождаемые субфебрилитетом, которые беспокоят 1 раз в 2–3 мес, как правило, во время месячных, чем и объясняла свое состояние. Выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. От терапии колхицином мать оказалась. Родословная двух поколений семьи представлена на рис. 7. С января 2018 г. П1 и П2 получают терапию ингибитором интерлейкина 1 (канакинумаб) в дозе 2 мг/кг подкожно 1 раз в месяц. Положительный эффект отмечен уже после первой инъекции: так, у П1 приступы стали реже (1 раз в месяц), с меньшей выраженностью и продолжительностью, у П2 частота приступов сохраняется (1 раз в неделю), однако интенсивность их значительно уменьшилась. У П6 инициирована терапия канакинумабом в марте 2018 г. в дозе 2 мг/кг 1 раз в 4 нед в связи с недостаточной эффективностью терапии колхицином.

У отца (Р1) также инициирована терапия канакинумабом в дозе 150 мг 1 раз в месяц.

Девочка (П7; 11 лет) – из семьи крымских татар, впервые обратилась к ревматологу в 2012 г., когда на фоне лихорадки до фебрильных значений появилась отечность коленных суставов. Лихорадка и отечность суставов самостоятельно купировались через 6 дней. До 2016 г. у ребенка жалоб не было. В ноябре 2016 г. появились боль и отечность обоих коленных суставов на фоне лихорадки до 39 °С, сохранявшейся в течение 1 дня, через 3 дня появилась боль в мышцах бедер, затем – в правом плече. Температура нормализовалась через 3 дня, сохранялись выраженная бледность и мышечная слабость. Отмечались боли в животе 1 раз в месяц. Исключены инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, гемобластозы, системные ревматические заболевания. Заподозрена ССЛ. Обнаружена мутация гена MEFV (генотип c.2080A>G, p.M694V/N) в гетерозиготном состоянии – подтвержден диагноз ССЛ. Назначен колхицин 1 мг в сутки. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П8; 9 лет), родная сестра (П7), также из крымско-татарской семьи, обратилась в 2016 г. с жалобами на боль и отечность в коленных и голеностопных суставах,

которые беспокоят периодически с 2009 г. (1 раз в 6 мес). В 2012 г. возникла острая боль в животе на фоне лихорадки – выполнена аппендэктомия (диагностирован асептический аппендицит). На тот момент у младшей сестры была подтверждена ССЛ. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии, генотип c.2080A>G, p.M694V/N. Назначен колхицин 1 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П9; 1,5 года) из крымско-татарской семьи – жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, периодически (1 раз в 1–2 нед) боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Эти изменения появились 4 мес назад (в декабре 2016 г.). При повышении температуры повышаются острофазовые показатели. Исключены инфекционные заболевания, туберкулез, нефрологические заболевания, гемобластозы, системные ревматические заболевания. Заподозрено аутовоспалительное заболевание. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (обнаружена мутация гена в 10-м экзоне c.2080A>G в гомозиготном состоянии), назначен тоцилизумаб 12 мг/кг 1 раз в 4 нед. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Девочка (П10; 7 лет) из крымско-татарской семьи, обратилась в июне 2017 г. с жалобами на субфебрилитет до 37,2–37,3 °С, боль в коленных суставах без отечности, крупнопятнистую розовую сыпь на коже живота, груди, спины, верхних и нижних конечностей, исчезающую через день. Эти симптомы возникают в течение 2–3 лет 1 раз в 2 мес, в последние 2 нед участились до 1 раза в неделю. Отмечалось повышение острофазовых показателей на фоне отечности суставов. Заподозрена ССЛ. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии), назначен тоцилизумаб 10 мг/кг 1 раз в 4 нед. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Мальчик (П11; 4 года, папа армянин, мама русская) обратился впервые в июле 2016 г. с жалобами на повышение температуры до фебрильных значений, сопровождающееся повышением острофазовых показателей, которое самостоятельно купируется через 3 дня. Эпизоды лихорадки возникают 1 раз в 1–2 мес в течение 3 лет и сопровождаются афтозным стоматитом. Исключены инфекционные заболевания, туберкулез, глистные инвазии, гемобластозы, системные заболевания. Заподозрена ССЛ. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии). Назначен колхицин 0,5 мг/сут. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Девочка (П12; 10 лет), крымская татарка, обратилась в октябре 2018 г. с жалобами на повышение температуры до 40 °С, сопровождающееся болью в грудной клетке с затруднением дыхания, острой болью в животе, болью в правом плечевом суставе, болями в икроножных мышцах, головной болью. Лихорадка, плохо купируемая антипиретиками, длится 2–3 дня, затем температура самостоятельно нормализуется. Во время приступа лихорадки отмечаются высокие острофазовые показатели. Эти симптомы появлялись с 3-месячного возраста каждые 2 нед. В последние полгода приступы беспокоят еженедельно. Исключены инфекционные заболевания, глистные инвазии, туберкулез, гемобластоз. Положительный эффект на преднизолоновую пробу. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии (генотип c.2080A>G, p.M694V/N). Назначен колхицин 1,5 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П13; 3 года), крымская татарка, наблюдается с июля 2018 г. С рождения еженедельно отмечалась периодическая лихорадка, сопровождаемая острыми болями в животе на высоте лихорадки, повышением острофазовых показателей. Исключены инфекционные заболевания, глистные инвазии, туберкулез, гемобластоз, системные заболевания соединительной ткани. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии (генотип c.2080A>G, p.Met694Val/N). Назначен колхицин 1 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Сводная характеристика пациентов представлена в таблице.

У троих детей (П3, П4, П5), имеющих мутацию гена MEFV (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии), интенсивность приступов уменьшилась, а их частота снизилась до 1 раза в месяц. В феврале 2018 г. увеличена доза колхицина до 0,5 мг 3 раза в день. Дети находятся под динамическим наблюдением ревматолога.

Критерии диагностики Tel-Hashomer

Критерии	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П1	П2	П7	П8	П9	П10	П11	П12	П13
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	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	B	+	+	+	+

Примечание. Согласно критериям Tel-Hashomer диагноз ССЛ может быть установлен на основании двух больших и одного малого критерия или одного большого и двух малых (определенный диагноз); одного большого и одного малого критерия (вероятный диагноз – В) [5].

У двоих детей (П1 и П2) и отца (Р1), имеющих мутацию в гене MEFV в 10-м экзоне c.2080A>G/G, p.M694V (в гомозиготном состоянии), а также у ребенка, не имеющего мутации в гене MEFV, сохранялась прежняя интенсивность и частота приступов. Постепенно была увеличена доза колхицина до 2 мг/сут, однако без эффекта.

С января 2018 г. детям П1 и П2 инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг в месяц, однако в течение 6 мес не было полной ремиссии, доза канакинумаба была увеличена до 3 и 4 мг/кг в месяц соответственно, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. У ребенка П6 терапия колхицином была неэффективна. При увеличении дозы до 2 мг/сут развился токсический гепатит. С марта 2018 г. инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг в месяц, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. У папы (Р1) непереносимость и неэффективность терапии колхицином 2 мг/сут. С января 2019 г. инициирована терапия канакинумабом 150 мг/мес.

Особенностью данного исследования является факт выявления ССЛ среди крымских татар, о чем ранее не было известно. Как уже было упомянуто выше, диагноз ССЛ устанавливается на основании характерных клинических проявлений заболевания, семейного анамнеза и этнической принадлежности. На последнем факте хотелось бы остановиться подробнее. Крымские татары не заявлены в литературе как популяция, в которой следует искать ССЛ, и это долгое время приводило к отсутствию правильного диагноза и поздней диагностике, поскольку врачи не учитывали возможность возникновения ССЛ у пациентов данной 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). В настоящее время существует мнение о приспособительной роли мутации в гене пирина, поскольку гетерозиготы не имеют клинических проявлений ССЛ, зато имеют сильный и мощный иммунный ответ на инфекционные возбудители, особенно грамотрицательные бактерии, вирус натуральной оспы, микобактерии. Наличие такой мутации повышало вероятность выжить в случае заболевания чумой, натуральной оспой, туберкулезом, что не только позволяло выживать индивидуумам с мутантными аллелями, но и повышало их популяционную частоту от эпидемии до эпидемии. Накопление среди выживших во время эпидемии чумы, натуральной оспы числа мутантных аллелей приводило к увеличению вероятности появления гомозигот на территориях, где доля гетерозигот была более высокой. Близкородственные браки, входившие в образ жизни и культуры многих ближневосточных народов в древние времена и в Средневековье, также способствовали увеличению числа гомозигот и, как следствие, гетерозигот [15, 16].

На территории Крыма постоянно происходило смешение культур и народностей. Уже в VI в. до н. э. на территории Крымского полуострова появились первые представители Средиземноморского региона – древние греки (эллины). Древнегреческие колонисты, постепенно заселяя побережье, основали целый ряд городов и поселений, включая Пантикапей (Керчь), Феодосию, Херсонес (Севастополь), Керкинитиду (Евпатория) и др. Позднее греческие города объединились в Херсонесское государство и Боспорское царство. Следующими представителями Средиземноморского региона были римляне (Римская империя). Римские войска впервые появились на полуострове (в Боспорском царстве) в I веке до н. э. Римский гарнизон и эскадра находились в Херсонесе с перерывами около двух столетий. На протяжении IV–V вв. в Крым неоднократно вторгались полчища гуннов, среди которых были в том числе тюркские племена, которые как раз могли занести в популяцию жителей Крыма мутантный ген, т. е. сработал так называемый «эффект основателя». После распада союза гуннских племен в 453 г. Крым находился под властью Византии. Византийцами принято называть грекоязычное православное население Восточной Римской (Византийской) империи, занимавшей восточную часть побережья Средиземного моря, в том числе полуостров Малая Азия, на территории которого находится современная Турция. В V–IX вв. в юго-восточном и юго-западном Крыму из потомков античных греков, тавро-скифов, готоалан, части тюрок формируется новый этнос, впоследствии получивший название «крымские греки». В конце VII в. представители Хазарского каганата – хазары (тюркские племена) – вторглись в Крым, захватив его южную часть, кроме Херсонеса. По одной из версий («хазарская теория»), именно исповедовавшие иудаизм хазары дали начало евреям-ашкенази. В X–XI вв. на территорию Крыма вновь стали вливаться тюркоязычные племена – печенеги, половцы. Впоследствии половцы практически слились с пришлыми татаро-монголами и стали этнической основой будущего крымско-татарского этноса.

Армяне переселяются в Крым в XI–XIII вв., спасаясь от набегов турок-сельджуков и арабов. В XII в. в Крыму вновь оказываются представители Средиземноморского региона – венецианские купцы, а XIII в. – генуэзские. Постепенно вытеснив венецианцев, генуэзцы расширили свои крымские колонии от Кафы (Феодосия) до Херсонеса (Севастополь). В XIII в. на территории Крыма также появляются татары – одно из тюркских племен, покоренных монголами. Татары преимущественно оседали в северном и юго-восточном Крыму. Татары, тесно контактируя с крымскими греками и половцами (кипчаками), постепенно переходят к оседлости, став одним из этнических ядер для крымско-татарского этноса. В 1475 г. Крым был захвачен турками-османами. Вторгшись в Крым, они завладели прежде всего генуэзскими колониями и княжеством Феодоро. Турки организованно расселяли на крымском побережье выходцев из турецкой Анатолии вплоть до конца XVIII в., до победы России в русско-турецких войнах. Со временем, изрядно перемешавшись с местным населением, все они стали одной из этнических групп крымско-татарского народа и получили название «южнобережные татары». Еще одной национальностью, которая могла привнести мутантный ген, были евреи, которые стали обосновываться в Крыму еще с начала нашей эры, быстро адаптируясь в среде местного населения. Их численность здесь значительно увеличивается в V–IX вв., когда они подвергаются гонениям в Византии. К XVIII в. часть из них сильно отуречи-

вается, став основой для крымчаков – тюркоязычного этноса, исповедующего иудаизм. После присоединения Крыма к России евреи всегда составляли значительную долю населения полуострова (до 8% к началу XX в.), поскольку Крым входил в так называемую «черту оседлости», где евреям разрешалось селиться. С конца XVIII по начало XX в. шло активное переселение крымских татар в Турцию, где их население составляет порядка 5–6 млн человек [17].

Заключение

В Республике Крым в настоящее время зарегистрировано 15 случаев генетически подтвержденной ССЛ. Необходимо обязательное генетическое обследование лиц крымско-татарской национальности, обращающихся с жалобами, характерными для ССЛ (критерии Tel-Hashomer), либо при наличии периодической лихорадки, сопровождающейся повышением уровней острофазовых показателей при исключении инфекционной, гематологической, ревматологической патологии. Необходимы более масштабные эпидемиологические исследования, касающиеся ССЛ и других видов периодических лихорадок в Республике Крым, учитывая более высокую вероятность инбридинга в популяции, а также исследования, касающиеся изучения частоты мутантных аллелей гена пирина *(MEFV)* в крымско-татарской популяции здоровых взрослых.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(8):469-78. doi: 10.1038/nrrheum. 2011.94
2. 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
3. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31. doi: 10.1038/ng0997-25
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
5. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(2):92-7. doi: 10.1080/030097498440949
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
7. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011
8. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844
9. 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):553-5. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674
10. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781-2. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791
11. 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):185-90.
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
13. Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (переодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9 [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):61-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
14. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(5):120-32 [Salugina SO, Kuz'mina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes – the «new» multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(5):120-32 (In Russ.)].
15. Cattan D. Familial Mediterranean fever: Is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutation carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese patients in Tunis (Tunisia) in the first half of the 20th century. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl. 30):S53-4.
16. Gü l A. Selective pressures for the high prevalence of MEFV variants induced by smallpox infection in the «Old World»: A hypothesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2):213.
17. Дюличев ВП. Крым. История в очерках. Симферополь: Рубин; 2005. С. 496 [Dyulichev VP. *Krym. Istoriya v ocherkakh* [Crimea. History in essays]. Simferopol': Rubin; 2005. P. 496 (In Russ.)].