

RARUS

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

В РОССИИ

Ауто- воспалительные заболевания

Брошюра для пациентов и родителей



Всероссийское общество
редких (орфанных)
заболеваний



Библиотечка
«Академия редких
болезней: от А до Я»

Данный материал не является рекомендацией к лечению и не подменяет собой консультацию специалиста.
Для получения квалифицированной медицинской консультации или помощи обратитесь к своему лечащему врачу.

Основные темы выпуска

- Загадка древней лихорадки
- Почему сбивается врожденный иммунитет
- Сколько аутовоспалительных заболеваний существует
- Классификация болезней
- Лихорадки «армянская» и «голландская»
- Карта диагностики
- Формула вероятности
- Чем опасен амилоидоз
- Виды лечения
- Стероидные и нестероидные препараты
- Как действует биологическая терапия
- Ваши ресурсы



*Ваш друг и партнер,
Всероссийское общество
редких (орфанных)
заболеваний*

Аутовоспалительные заболевания | АВЗ

группа болезней, которые обусловлены мутациями в генах, отвечающих за звенья врожденного иммунитета, и проявляются системным асептическим периодическим воспалением.



Периодическая болезнь, или средизем- номорская лихорадка

Самая распространенная форма, которой болеют в средиземноморских регионах, но некоторые формы АВЗ являются ультраредкими

Причина болезни

Это не инфекция, не иммунодефицит, а сбой древнего биологического механизма – врожденного иммунитета.

Приступы лихорадки – главное проявление

Промежутки между ними могут быть в несколько лет, или они следуют почти без перерыва. Это зависит от формы заболевания.

Почечная недостаточность – грозное осложнение АВЗ

Амилоидоз – главный риск, если болезнь выявили поздно или нет необходимого лечения.

Пациенты имеют лечение

Симптоматическое и патогенетическое.

1

Загадка древней лихорадки



Екатерина Захарова

заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», руководитель Экспертного совета ВООЗ, д.м.н.

Дорогие друзья!

В этой брошюре вы найдете ответы на вопросы по очень редким болезням – аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ). Самым известным является семейная средиземноморская лихорадка, или периодическая болезнь, но даже ее диагноз не всегда удается поставить быстро и точно. В России диагностированы и другие очень редкие формы АВЗ. Всего же форм выявлено уже порядка тридцати.

Вопросов у семей еще много. Не всегда врачи знают эту патологию, и пациенты могут долго наблюдаться с другими диагнозами и не получать необходимого лечения. Семья не всегда понимает, какой врач ей нужен и как больного наблюдать. Бывают проблемы с получением современной терапии. А в семье, где заболеванием может страдать несколько поколений, некоторым сложно это обсуждать и находить взаимопонимание. Но сегодня о болезни известно уже больше, и помимо симптоматического лечения появились новые подходы к терапии. Надеемся, что брошюра поможет вам получить нужную информацию, обрести уверенность, чтобы задать вопросы своим лечащим врачам и найти правильный диагноз или получить наиболее эффективное лечение.

Аутовоспалительные заболевания – это группа болезней, при которых периодически возникает воспалительная реакция.

Основные проявления

При приступе лихорадки повышается температура, возникают головная боль и боли в суставах, появляются кожные высыпания.

Сколько видов существует

Известно уже около 30 аутовоспалительных заболеваний, и этот перечень постоянно пополняется. Каждый год описывают новые болезни и новые гены, ответственные за их развитие.

Это инфекция?

Нет, такое состояние не связано с инфекцией, так же как не связано и с патологическими антителами, то есть это не аутоиммунная болезнь.

Как отличить АВЗ

Для всех форм характерным признаком является периодичность развития аутовоспаления. Хотя и с разной частотой, но приступы повторяются, и лихорадка сопровождается другими характерными симптомами воспаления.

Помогут ли антибиотики?

Антибактериальная терапия при такого типа лихорадках эффекта не имеет, приступ через определенный срок проходит сам. И это одна из особенностей, которая указывает на АВЗ.



Гален

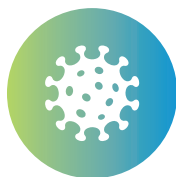
древнеримский медик
и философ, II век н.э.
Связал циклические лихорадки
с разными фазами Луны



У каждой лихорадки своя
довольно устойчивая картина
болезни, она протекает
однотипно, и антибакте-
риальные средства на нее
не действуют

3

Разбираемся в причинах



Чтобы понять специфику аутовоспалительных заболеваний, нужно разобраться в механизмах трех типов заболеваний со схожими симптомами (инфекционными, аутовоспалительными, аутоиммунными) и в механике двух типов иммунитета (врожденного и приобретенного).

Сценарий №1

Инфекционный

Система врожденного иммунитета является самой древней и включается первой при попадании инфекционного агента. Когда чужеродные агенты распознаны (инфекционный агент, поврежденная ткань и др.), клетки системы иммунитета запускают каскад реакций, основными продуктами которых являются цитокины, в первую очередь интерлейкин-1 β (IL-1 β).

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – это сигнальная молекула, которая сообщает иммунным клеткам о необходимости переместиться на участок, где обнаружены патогенные микроорганизмы. Именно с высоким уровнем IL-1 β связаны повышение температуры, головная боль, отечность и боли в суставах, повреждение тканей различных органов.



Причиной аутовоспалительных заболеваний является сбой в реакциях врожденного иммунитета. Сбой запускают мутации в генах, ответственных за синтез белков



Сценарий №2

Нарушения функции белков, участвующих в реакциях врожденного иммунитета

Причиной наследственных аутовоспалительных заболеваний являются мутации в генах, отвечающих за синтез белков, которые участвуют в реакциях врожденного иммунитета. Если происходят поломки белков, которые участвуют в каскаде реакций врожденного иммунитета, то запускается воспалительный процесс самостоятельно – возникает аутовоспаление, для которого не нужен инфекционный возбудитель.

Сценарий №3

Аутоиммунный

Здесь страдает система не врожденного, а приобретенного иммунитета. Эволюционно она более новая и специфичная. Она «изучает» возбудителя инфекции, а затем вырабатывает антитела к этому возбудителю. Антитела связываются с патогенными микроорганизмами и образуют комплексы, которые затем уничтожаются. В отличие от врожденной приобретенная система «запоминает» патогенный микроорганизм и благодаря этой «иммунной памяти» может быстро производить специфические к нему антитела, если этот патоген снова проникает в организм.

Аутоиммунные заболевания связаны с нарушениями в работе приобретенного иммунитета, с патологической выработкой специфических антител, и проявления таких болезней не сопровождаются периодическими эпизодами лихорадки.

1997

В этом году ученые идентифицировали ген *MEFV*, мутации в котором являются причиной средиземноморской лихорадки



При аутовоспалительных заболеваниях в результате мутаций в генах, ответственных за синтез белков каскада реакций врожденного иммунитета, возникает периодическое воспаление, которое не связано с инфекцией

4

Частота: редко и ультраредко



В некоторых этнических группах каждый пятый-десятый человек является носителем средиземноморской лихорадки

1-3:1000

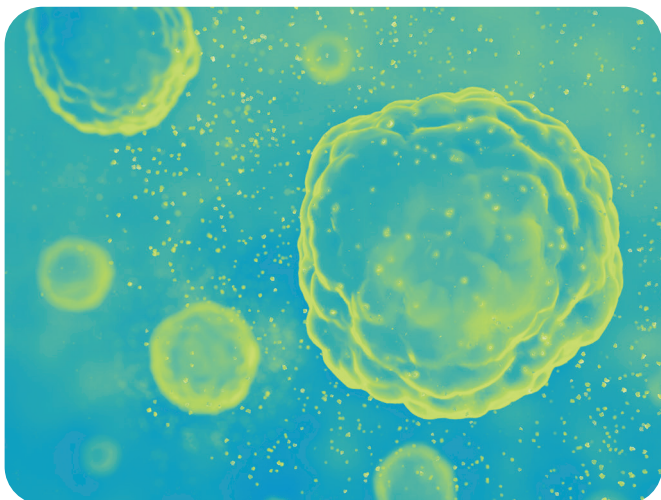
частота периодической болезни/средиземноморской лихорадки в некоторых этнических группах

Аутовоспалительные заболевания редки и ультраредки. Частоту многих форм оценивают в 1-2 случая на 1 000 000 новорожденных. Некоторые формы АВЗ описаны всего у нескольких десятков или сотен пациентов в мире.

Периодическая болезнь – нередкий случай

Исключением является периодическая болезнь, или средиземноморская лихорадка. Она характерна для некоторых этнических групп, поэтому частота заболевания в этих популяциях крайне высокая и составляет 1-3 на 1000 новорожденных. Наиболее часто АВЗ встречаются у армян, евреев-сефардов, реже у арабов, турков.

В других этнических группах периодическая болезнь встречается крайне редко. В странах Западной Европы ей подвержены порядка 2,5 человека из 100 000. В России это заболевание относится к редким, орфанным болезням.



Без генотерапии
измененный ген
нельзя исправить:
он остается изме-
ненным всю жизнь



Гены и генетика

Гены расположены в **хромосомах**. Хромосомы передаются нам от родителей: 23 – от мамы и 23 – от папы. В итоге у нас два набора по 23 хромосомы, или 23 пары хромосом. Так как на хромосомах расположены гены, мы наследуем по две копии каждого гена – по одной копии от каждого из родителей. Также нам передаются от родителей половые хромосомы X и Y, которые определяют пол.

Хромосомы (следовательно, и гены) состоят из химического соединения, называемого ДНК. Иногда в одной копии гена возникает изменение (мутация), которое нарушает нормальную работу гена. Такая мутация может привести к развитию генетического (наследственного) заболевания, так как измененный ген не передает нужную для организма информацию.

Обсудите ситуацию с другими членами семьи: полезно точно знать причину болезни, особенно тем, кто планирует детей



5

Типы наследования

Аутовоспалительные заболевания имеют много форм, и они могут наследоваться по-разному – аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу наследования. В чем различие этих механизмов и каковы шансы – будет ли ребенок болен, здоров или не будет болеть, но будет носить поломку, которая может передаться его детям?

Аутосомно-доминантное наследование

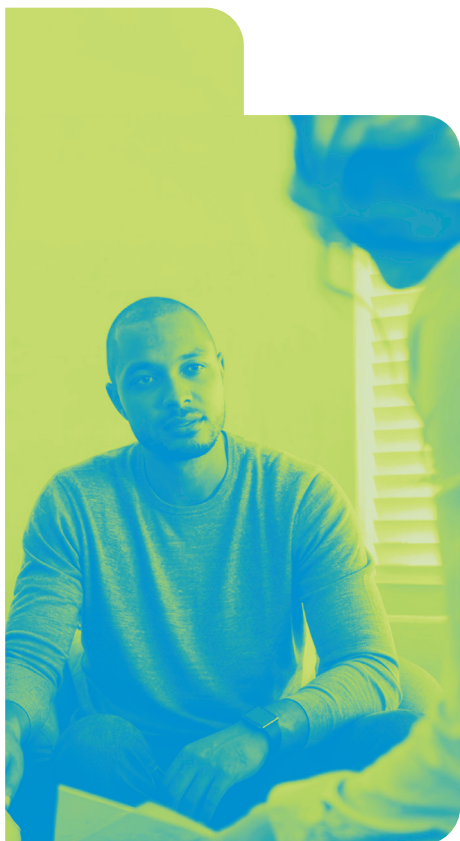
Некоторые заболевания передаются в семье из поколения в поколение по доминантному типу: человек наследует одну копию гена здоровую, а другую – измененную. Однако измененная копия доминирует, подавляет нормальную. Это и приводит к развитию генетического заболевания.

Некоторые аутосомно-доминантные генетические заболевания проявляются сразу после рождения. Другие могут проявиться только во взрослом возрасте – такие заболевания называют «заболевания с поздним началом», или с поздней манифестацией.

Всегда ли причина в родителях?

Иногда пациент с доминантным заболеванием первый больной в семье. Возможно, в сперматозоиде или яйцеклетке, из которых развился ребенок, произошла новая мутация, новое изменение впервые в семье (мутация *de novo*). Что ждет такую семью в будущем?

Если такое происходит, то родители пациента здоровы и вероятность рождения у них другого ребенка с таким же заболеванием очень мала. Однако этот вопрос обязательно обсудите с врачом. А вот ребенок, у которого появился измененный ген, имеет заболевание и в будущем может передать его своим детям



Что такое переменная экспрессивность

Это случаи, когда некоторые доминантные наследственные заболевания могут проявляться у разных членов семьи очень по-разному. Да, заболевание присутствует в каждом поколении, но у некоторых проявления настолько незначительны, что пациенты считают себя здоровыми и не знают, что у них есть болезнь.

Примеры: синдром Макла – Уэллса, синдром TRAPS.

Аутосомно-рецессивное наследование

При нем человек наследует две копии измененного гена – по одной от каждого из родителей (шанс – 25%). Если ребенок наследует только одну копию, он является носителем (шанс – 50%), то есть сам он не болен, но одна из копий гена у него изменена.

Примеры: семейная средиземноморская лихорадка, гипер-IgD/дефицит мевалонаткиназы.

Если мама и папа – носители

Когда каждый из них имеет измененную копию одного и того же гена, они могут передать своему ребенку как нормальную копию, так и измененную. Это происходит случайным образом.

Имеется шанс родить здорового ребенка?

Каждый ребенок имеет шанс, оцениваемый в 25% (1 из 4) унаследовать измененную копию гена от обоих родителей, а значит, оказаться больным. Однако это означает, что существует шанс в 75% (3 из 4), что ребенок не будет болен.

Эта группа в 75% состоит из тех, кто носит измененный ген или же имеет здоровые копии гена. Шанс унаследовать одну копию измененного гена – 50% (2 из 4 детей). Такой ребенок не будет болеть, а станет носителем измененного гена, как и его родители.

Остальные 25% (1 из 4) – это шанс, что ребенок унаследует две нормальные копии гена – по одной от каждого из родителей. В этом случае заболевания не будет, и носителем его он тоже не станет.



75%

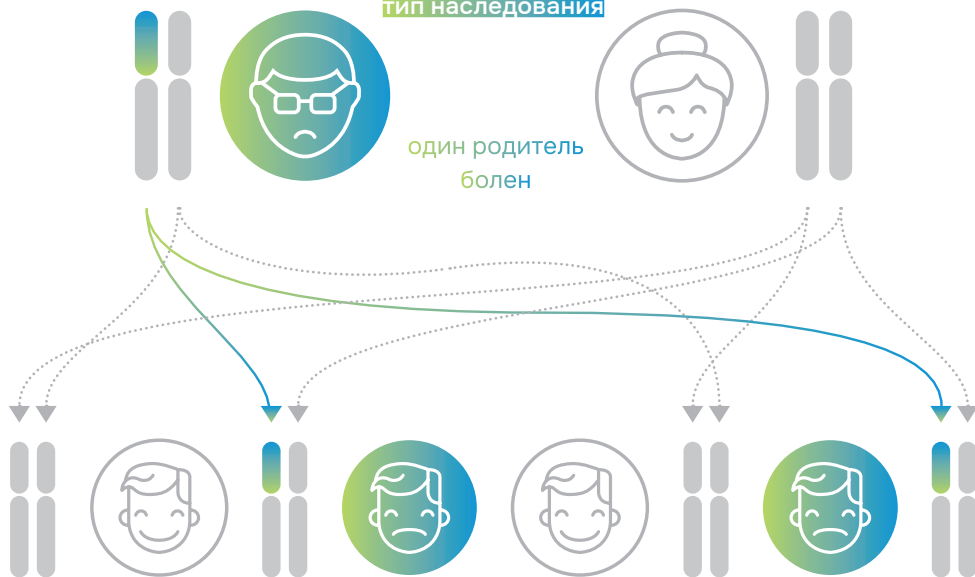
25%

соотношение шансов при каждой новой беременности: будет ли ребенок здоров, окажется здоровым носителем измененного гена или болен

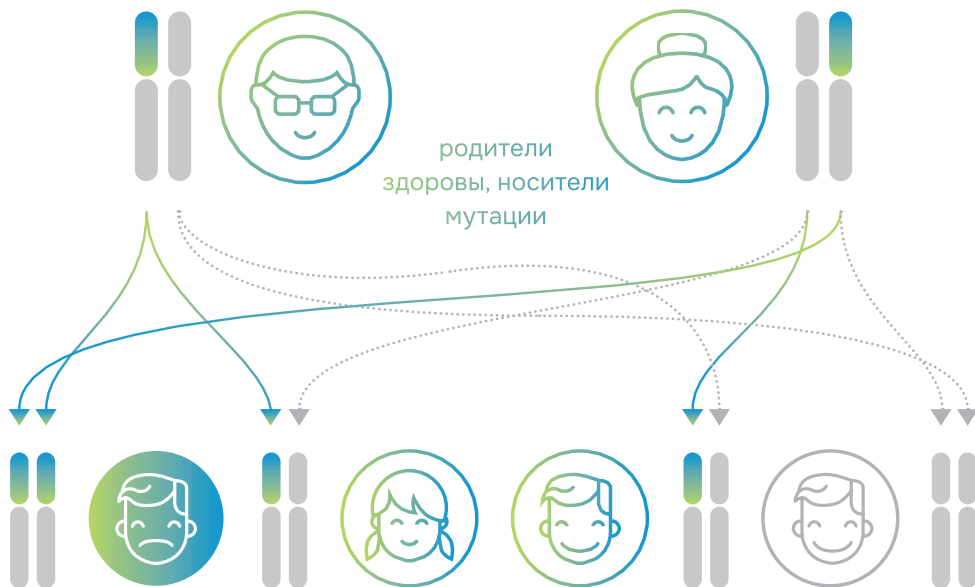


Выбор копий генов определяется случайным образом, поэтому оценка вероятности одна и та же для каждой беременности и одинакова для мальчиков и девочек

**Аутосомно-доминантный
тип наследования**



**Аутосомно-рецессивный
тип наследования**



Пять групп аутовоспалительных заболеваний

6

На сегодня существует более 30 аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). По клиническим проявлениям их можно разделить на пять групп. Они представлены в таблице.

Амилоидоз – накопление специфического белково-сахаридного комплекса (амилоида) на основе белка острофазового воспаления в различных органах (в первую очередь в почках). Накопление приводит к развитию функциональной недостаточности этих органов, в том числе к почечной недостаточности.

Аритмия – нарушение сердечного ритма.

Артралгии – боли в суставах.

Артроз – поражение хрящевой ткани сустава.

Асептический менингит – воспаление оболочки мозга без наличия бактерий или вирусов.

Асептический остеомиелит – очаги воспаления в костях без наличия в очаге бактерий. Проявляется болью в пораженной кости, отеком, покраснением и повышением температуры тела.

Афтозный стоматит – воспаление слизистой ротовой полости, проявляется язвочками на слизистой ротовой полости.

Гепатоспленомегалия – увеличение размеров печени и селезенки.

Диарея – частый жидкий стул.

Дизэритропоэтическая микросфероцитарная анемия – снижение гемоглобина и эритроцитов в крови, уменьшение размера эритроцитов и снижение содержания количества гемоглобина в эритроцитах. Анемия проявляется бледностью, слабостью и одышкой.

Кардиомегалия – увеличение размеров сердца.

Контрактуры суставов – ограничение движения в суставе.

Конъюнктивит – воспаление конъюнктивы глаза. Проявляется в виде покраснения, отечности, слезотечения, светобоязни. Могут быть выделения из глаза.

Крапивница – кожные высыпания в виде больших красных пятен с неровными контурами, похожими по виду на кожные изменения при ожоге крапивой.

Лимфоаденопатия – увеличение и болезненность лимфатических узлов.

Липодистрофия – атрофия подкожной жировой клетчатки.

Мигрирующая эритема – кольцевидное покраснение кожи, которое может расширяться со временем.

Миалгия – боль в мышцах.



Чтобы легче ориентироваться в формах АВЗ, познакомьтесь с терминами, которые обозначают основные симптомы и другие проявления заболевания

Классификация аутовоспалительных заболеваний

Название	Тип наследования Ген	Клинические проявления Вероятность амилоидоза
----------	-------------------------	--

1 Периодические лихорадки

Проявляются преимущественно эпизодами сильной лихорадки и могут сопровождаться болями

→ Семейная средиземноморская лихорадка Периодическая болезнь	Аутосомно-рецессивный <i>MEFV</i>	Возраст дебюта: до 20 лет Длительность приступов: ~ часов–3 дня Симптомы: лихорадка, боли в животе и груди, рожеподобная сыпь 25–70%
→ Синдром дефицита мевалонаткиназы /синдром гипериммуноглобулинемии D	Аутосомно-рецессивный <i>MVK</i>	Возраст дебюта: 0–6 месяцев Длительность приступов: до 3–5 дней С возрастом частота и интенсивность приступов могут снижаться Симптомы: лихорадка, диарея, артралгии и артрозы, афтозный стоматит, лимфоаденопатия
→ Синдром TRAPS	Аутосомно-доминантный <i>TNFRSF1A</i>	Возраст дебюта 0–4 года, иногда во взрослом возрасте Длительность приступов: >7 дней Симптомы: лихорадка, периорбитальный отек, мигрирующая эритема, миалгии 15–25%

2 Криопиринопатии

Характеризуются признаками системного воспаления в сочетании с кожными высыпаниями по типу крапивницы, провоцируются холодом

→ Семейный холодовой аутовоспалительный синдром	Аутосомно-доминантный <i>NLRP3</i>	Возраст дебюта: до 10 лет, иногда во взрослом возрасте Длительность приступов: 1 час–сутки Провоцируются холодом Симптомы: кожные высыпания по типу крапивницы, лихорадка, конъюнктивит 2–4%
→ Синдром Макла – Уэльса	Аутосомно-доминантный <i>NLRP3</i>	Возраст дебюта: 0–10 лет Длительность приступов: 1–3 суток Более тяжелое течение по сравнению с холодовым АВЗ Симптомы: артралгии, лихорадка, нейросенсорная тугоухость 20–40%

Название		Тип наследования	Клинические проявления
		Ген	Вероятность амилоидоза
→	Хронический младенческий нервно-кожно-суставной синдром	Аутосомно-доминантный <i>NLRP3</i>	Возраст дебюта: 0–3 года Начиная с кожных проявлений Длительность приступов: практически отсутствует межприступный период Симптомы: кожная сыпь, стойкая и мигрирующая лихорадка, асептический менингит → гидроцефалия и судорожный синдром, умственная отсталость конъюнктивит, увеит контрактуры суставов и поражение костей Ранний амилоидоз

3 Гранулематозные АВЗ

Характеризуются формированием неказеозных гранулем

→	Синдром Блау	Аутосомно-доминантный <i>NOD2</i>	Возраст дебюта: до 20 лет Симптомы: дерматит, артрит, увеит (гранулематозные) Клинически напоминает сакоидоз, но в раннем возрасте и без поражения легких –
---	--------------	--	--

Болезни этой группы дебютируют в детстве или молодости

Нейтрофильный дерматоз – кожные высыпания в виде уплотнений красного цвета, которые выступают над поверхностью кожи и окружены розовым ободком.

Периорбитальный отек – отек вокруг глаз.

Периостит – воспаление надкостницы, которая окружает кость. Проявляется выраженной болью, отеком, покраснением.

Пустулезный дерматит – гнойничковая сыпь на коже.

Рожеподобная сыпь – кожные высыпания чаще на голенях в виде покраснения и отека, которые ограничены от здоровой кожи валиком.

Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза, которое проявляется покраснением глаза, слезотечением, светобоязнью и снижением зрения.



Боли? Типы полисерозитов

Перитонит – воспаление оболочки кишечника, резкие сильные боли в животе, воспалительная жидкость скапливается в брюшной полости

Перикардит – воспаление оболочки сердца, нарушается сердечный ритм, скапливается жидкость вокруг сердца

Плеврит – воспаление оболочки легких, боли в грудной клетке, скапливается жидкость вокруг легких

Название	Тип наследования Ген	Клинические проявления Вероятность амилоидоза
----------	-------------------------	--

4 Пиогенные АВЗ

Характеризуются наличием стерильных пиогенных абсцессов кожи, костей и суставов

→	РАРА-синдром	Аутосомно-доминантный <i>PSTPIP1</i>	Возраст дебюта: до 10 лет Симптомы: рецидивирующие артриты В каждый приступ поражается один сустав – чаще локти, колени, лодыжки, гангренозная гнойничковая кожная сыпь кистозные акне: с подросткового возраста –
→	Синдром Маджида (хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит)	Аутосомно-рецессивный <i>LPIN2</i>	Возраст дебюта: 1 месяц–1,5 года Симптомы: многоочаговый асептический остеомиелит, часто с лихорадкой, дизэритропоэтическая микросфероцитарная анемия, нейтрофильный дерматоз –

5 Протеасомно-ассоциированные АВЗ

Характеризуются эпизодами лихорадки с кожными высыпаниями по типу кольцевидной эритемы с последующим формированием липодистрофий, мышечной атрофией и контрактурами суставов

→	Синдром Накао – Нишимура (CANDLE-синдром)	Аутосомно-рецессивный <i>PSNB8*</i>	Возраст дебюта: 0–5 лет Начинается с эпизодов лихорадки и кожных высыпаний по типу кольцевидной эритемы, а с возрастом формируются липодистрофии на месте предшествующих кожных высыпаний Симптомы: контрактуры суставов, чаще поражаются кисти и стопы, мышечная атрофия, гепатоспленомегалия, микроцитарная анемия, кардиоomeгалия и аритмии –
---	---	--	---

* Для этого варианта описано возникновение заболевания не только при наличии двух пораженных копий одного гена *PSNB8* (аутосомно-рецессивный тип наследования), но и возникновение заболевания в случае, когда имеется по одной мутации, но в двух разных генах, участвующих в работе протеасомы – *PSNB8*, *PSMA3*, *PSMB4* (дигенное наследование). Это важно учитывать при проведении молекулярно-генетической диагностики.

Клиническая характеристика основных АВЗ

7

Периодическая болезнь, или армянская болезнь

Периодическая болезнь является древнейшим заболеванием. Она упоминается в древних манускриптах. Как самостоятельная единица она была выделена в середине XX века. После открытия гена *MEFV*, мутации которого приводят к развитию клинических проявлений ПБ, окончательно сформулированы ее критерии.

Региональная специфика

В англоязычной литературе периодическая болезнь (ПБ) известна под названием «средиземноморская лихорадка». В основном она встречается у народов средиземноморского бассейна – армян, евреев и арабов.

Первые проявления

Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у мужчин.

Характер протекания

Хроническое течение с обострениями и ремиссиями. Обострения возникают от различных причин и через разные сроки. Приступы продолжаются от 12 часов до трех суток, а затем проходят.

Стереотипность приступа

Пациенту, как правило, без труда удастся отличить боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза. Стереотипность приступа является характерным признаком болезни и помогает диагностировать ПБ.

1629

В дневниках Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой.

А боли в животе длились до полусуток и возникали сначала каждые две недели, позже каждый месяц, один раз в три месяца, один раз в полгода

1948

Доктор Н. Reimann на основании шести наблюдений объединил общим термином «периодическая болезнь» несколько синдромов. О. М. Виноградова (1964, 1973), В. А. Аствацатрян исследовали это заболевание в СССР

Специфика приступа

12 × 12

Приступы при периодической болезни могут возникать в год по 12 раз и более и протекать 12 часов и более



Острые боли в животе иногда путают с приступом аппендицита



Во время приступа многие пациенты сохраняют работоспособность



Если болезнь не выявить или не лечить правильно, то высок риск отказа почек

Продолжительность

Короткие эпизоды лихорадки (12–72 часа) с температурой до 39–40 градусов.

Острый живот

Лихорадку сопровождают выраженные боли в животе, которые могут быть настолько сильными, что врачи нередко ошибочно принимают их за проявление острого аппендицита, проводят операцию, но диагноз аппендицита не подтверждается.

Тошнота и рвота

Лихорадку могут сопровождать также умеренные боли в животе, тошнота, рвота.

Воспаление суставов и высыпания

Воспаление возможно во время приступа, чаще коленного сустава (артрит). А на коже могут возникать рожеподобные высыпания – чаще на голенях.

Межприступный период

У одного и того же пациента может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня, но возможны и длительные ремиссии – до нескольких лет. Между приступами болезненные проявления отсутствуют.

Осложнения

Если болезнь не лечат, то у 6–8 пациентов из 10 развивается амилоидоз – заболевание, при котором наблюдается накопление белка в почках, известное как амилоид, что приводит к нарушению работы почек.

Тяжелые формы

Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается при мутациях 10-го экзона – M694V, M680I, M694I. Пациенты чаще страдают артритами, кожными проявлениями.



В 6-м эпизоде 5-го сезона телесериала «Доктор Хаус» пациенты, отец и дочь, чуть не умерли из-за семейной средиземноморской лихорадки, которая вызвала сомнамбулизм

«Стертые» формы

Описаны примеры, когда пациенты, у которых две мутации, могут не иметь клинических или лабораторных проявлений заболевания, равно как и носители только одной, но тяжелой мутации могут иметь нетяжелые симптомы болезни.

«Маски» болезни

У периодической болезни нет специфических симптомов, нередко она скрывается под масками других диагнозов. Пациенты могут долго и ошибочно наблюдаться у самых разных специалистов – хирургов, гастроэнтерологов, урологов, лоров. Часто правильный диагноз устанавливается лишь спустя десятилетия, когда уже развился амилоидоз и требуется трансплантация почек.





Возможно, частота КАПС гораздо выше, поскольку не все случаи диагностированы

Болезни с мутациями в гене *NLRP3*

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС; англ. CAPS – *Cryopyrin-associated periodic syndromes*) являются редкими (орфанными) наследственными моногенными аутовоспалительными заболеваниями.

Три клинических варианта

- 1. Семейный холодовой аутовоспалительный синдром** (англ. FCAS – *Familial Cold Autoinflammation Syndrome*).
- 2. Синдром Макла – Уэллса** (англ. Muckle – Wells *syndrome*, или *MWS*).
- 3. Синдром CINCA/NOMID** – хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (англ. CINCA/NOMID – *Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*).

Механизм наследования

Все три заболевания передаются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена *NLRP3*, который кодирует белок криопирин. Изменения этого гена приводят к непрерывному образованию IL-1 и, как следствие, обостренной воспалительной реакции, которая влияет на весь организм.

Основные симптомы

Сыпь, напоминающая крапивницу, чувство усталости, головная боль, повышение температуры, боль и отечность суставов, покраснение глаз. Для наиболее тяжелых форм КАПС характерны нарушение слуха или поражение мозга. Проявление симптомов может быть спровоцировано холодом или изменением температуры, стрессом и физической нагрузкой.

Характер протекания

FCAS считается наиболее легкой формой заболевания и не связан с хроническим воспалением. NOMID/CINCA – наиболее тяжелая форма, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста. Это непрерывная, или периодическая, лихорадка, которая сопровождается сыпью, нейросенсорной тугоухостью, поражением суставов, нервной системы и других органов (с различной степенью выраженности), АА-амилоидозом.

Синдром TRAPS

Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли

Крайне редкое аутовоспалительное заболевание, которое обычно начинается в возрасте до 4 лет. В литературе описано около 1000 случаев TRAPS.

Региональная специфика

Болезнь характерна для европейцев, однако все чаще встречается и в других этнических группах.

Причины болезни

Врожденный иммунитет активизируется из-за изменений в гене, который кодирует белок, известный как рецептор фактора некроза опухоли, участвующий в воспалительной реакции.

Механизм наследования

Передается по аутосомно-доминантному типу. Часто мутации возникают спонтанно, поэтому в анализе крови родителей изменений может не наблюдаться.

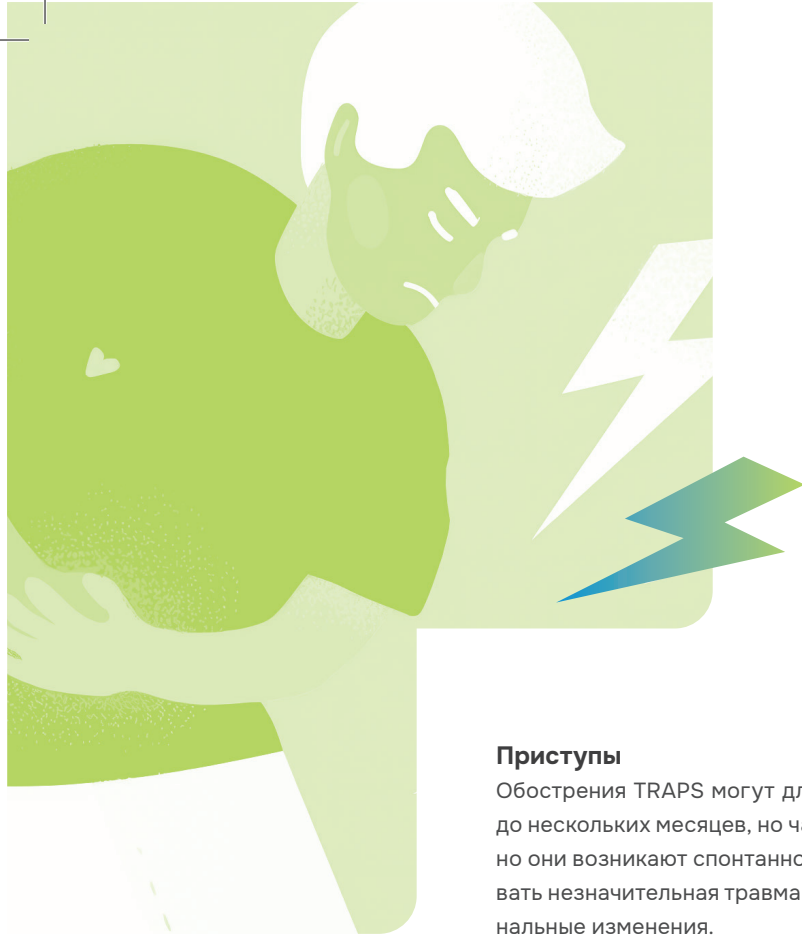
Специфика протекания и развития

Как и другие аутовоспалительные заболевания, TRAPS протекает волнообразно. Со временем интенсивность приступов снижается. У некоторых взрослых пациентов наблюдаются длительные интервалы или менее частые/сильные приступы.



1:1 000 000

частота TRAPS среди новорожденных



Приступы

Обострения TRAPS могут длиться от нескольких дней до нескольких месяцев, но чаще около 3 недель. Обычно они возникают спонтанно, но их могут спровоцировать незначительная травма, стресс, инфекция, гормональные изменения.



TRAPS может приводить к амилоидозу и тяжелой патологии почек

Симптомы

При обострениях наблюдаются стойкая лихорадка, боли в животе и/или груди, тошнота, рвота, диарея или запор. Кроме того, болезненная, часто мигрирующая сыпь красного цвета в верхней части тела и/или на руках/ногах, отечность век (периорбитальный отек) и/или конъюнктивит, боль в суставах и мышцах, часто в области появления сыпи.

Синдром гипериммуноглобулинемии D

Гипер-IgD-синдром, или синдром дефицита мевалонаткиназы, – это необычное заболевание, также известное как голландская лихорадка, поскольку впервые описано в голландской популяции. Сейчас присутствует повсеместно.

Причина болезни

Патология связана с частичным снижением активности фермента мевалонаткиназы, что объясняется мутациями в гене *MVK*. Этот дефицит вызывает цепную реакцию, приводящую к избыточному образованию цитокинов, в основном $IL-1\beta$. У большинства пациентов с этим заболеванием наблюдается более высокое по сравнению со здоровыми людьми содержание в крови антитела иммуноглобулин D (IgD), от которого синдром получил свое название.

Тем не менее известны другие заболевания, при которых иногда повышается содержание IgD, поэтому его измерение больше не рассматривается как наилучший метод подтверждения наличия синдрома.

Региональная специфика

Среди известных пациентов преобладают европейцы.

Приступы

Обострения синдрома гипер-IgD/ДМК происходят спонтанно, но их могут спровоцировать инфекции, стресс или физическое недомогание.

Симптомы

Пациенты с синдромом гипер-IgD/ДМК имеют эпизоды, которые напоминают периодическую болезнь, но длятся от 5 до 7 суток. Больные жалуются на боли в животе, высыпания на коже, артралгии. Часто увеличиваются лимфатические узлы, иногда возникает воспаление в горле (фарингит). Также диагностируют выраженный абдоминальный синдром (острые боли в животе) в сочетании с рвотой и диареей.

Межприступный период

Как правило, до следующего эпизода пациенты выглядят абсолютно здоровыми.

Осложнения

У некоторых пациентов развивается амилоидоз почек.



>38°

Лихорадка

возникает периодически

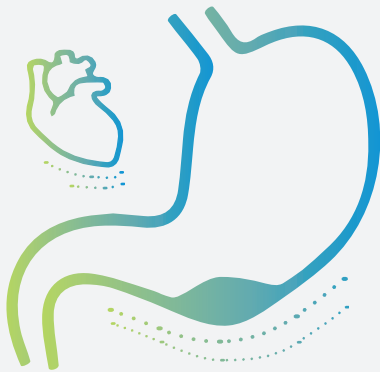


от нескольких часов
до нескольких суток



Кожные высыпания

пятнисто-папулезная сыпь, кольцевидные покраснения. Реже – гнойничковая сыпь



Полисерозиты

Воспаление оболочек внутренних органов: кишечник, сердце, легкие

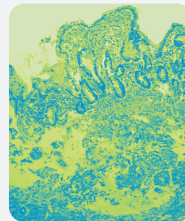


Асептический остеомиелит

Очаги воспаления в костях – не бактериального характера
Боль в кости, отек, покраснение, повышение температуры тела

АА-амилоидоз

Поражает преимущественно почки. На поздних стадиях болезни может перейти в почечную недостаточность



Повышение С-реактивного белка и СОЭ

Маркеры воспаления в крови

Артриты

Воспаление в суставе, боль, ограничение движения. Кожа вокруг сустава краснеет, температура в районе сустава повышается



В основе всех АВЗ лежат системные воспалительные реакции. Они возникают без инфекционного агента, то есть без бактерий

Диагностика АВЗ – сложный процесс. Это связано с редкостью таких заболеваний и тем, что похожие симптомы встречаются при многих других болезнях.

Как устанавливают диагноз

На основании истории заболевания, клинических симптомов, дифференциальной диагностики, лабораторных признаков и результатов дополнительного инструментального обследования. Для определения вероятности семейных периодических лихорадок существует специальный индекс, который определяется по формуле.



Куда обратиться?

В медико-генетические консультации – они есть в каждом регионе России. Врачи-генетики ведут прием в некоторых крупных стационарах, медицинских и научных центрах



Проконсультироваться
нужно всей семье:
в ней могут оказаться
пациенты со стертой
картиной болезни

Дифференциальная диагностика

AB3 нужно отличать от инфекционных, онкогематологических, ревматологических и других заболеваний со схожими симптомами. У выходцев из Средиземноморья и Кавказа с непродолжительными приступами лихорадки (менее 3 дней) исключают в первую очередь периодическую болезнь.

Лабораторное обследование

Определяет уровень острофазовых маркеров воспаления: СОЭ, С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А (SAA), которые повышены при AB3.

Семейный анамнез

При диагностике важно учитывать похожую симптоматику у родственников. А когда диагноз установлен, семьям рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Врач-генетик разъяснит, как наследуется заболевание, даст рекомендации, кому из членов семьи необходимо обследоваться, пояснит генетические риски.

Диагностический индекс для расчета риска семейных периодических лихорадок*

Абдоминалгии боли в животе

0 – никогда

2 – периодически или часто

3 – постоянно

Афтозный стоматит

0 – никогда

1 – периодически или часто

2 – постоянно

Торакалгии болевого синдром колющего или ноющего характера, который локализуется в грудном отделе позвоночника

0 – отсутствуют

1 – имеются

Диарея

0 – никогда

1 – очень редко

2 – иногда

3 – часто

Случаи заболевания в семье

0 – отсутствуют

1 – имеются

Расчет вероятности диагноза АВЗ

Для оценки риска семейных периодических лихорадок предложен специальный индекс. Его автоматизированный расчет предлагается на сайте Eurofever Project и приведен в таблице «Диагностический индекс для расчета риска семейных периодических лихорадок». Его возможно рассчитать по специальной формуле.



Формула. Диагностический индекс = $(0,067 \times \text{возраст начала в месяцах}) + (1,494 \times \text{абдоминалгии}) - (1,504 \times \text{афтозный стоматит}) + (1,958 \times \text{торакалгии}) + (0,901 \times \text{диарея}) + (1,503 \times \text{случаи заболевания в семье})$.

Результат. $\geq 1,32$ – вероятность диагноза АВЗ высока.

Лабораторное обследование

Определяет уровень острофазовых маркеров воспаления: СОЭ, С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А (SAA), которые существенно повышены при АВЗ.

Семейный анамнез

При диагностике важно учитывать похожую симптоматику у родственников. А когда диагноз установлен, семьям рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Врач-генетик разъяснит, как наследуется заболевание, даст рекомендации, кому из членов семьи необходимо обследоваться, пояснит генетические риски.

* Gattorno M., Sormani M., D’Osualdo A., et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arhtr Rheum* 2008; 58(6):1823.



Сегодня появляется все больше возможностей для диагностики средиземноморской лихорадки – генетического заболевания, которым страдали еще в древности. Чем раньше поставят диагноз и назначат правильную терапию, тем лучше будет результат. Будьте внимательны к себе и близким!

Сценарии лабораторной диагностики

9

Для подтверждения диагноза исследуют гены, ответственные за АВЗ.

1

Поиск частых мутаций

Учитывая данные клинической картины и семейный анамнез, можно предположить тот или иной вариант АВЗ, и тогда на первом этапе проводят поиск наиболее распространенных мутаций. Если мутации не выявлены, то исследуют гены полностью.

2

Таргетные панели

Если есть предположение, что у пациента АВЗ, но нет указаний на конкретный вариант, то существуют другие возможности исследования: многие лаборатории располагают особыми генетическими панелями, таргетными панелями. Они включают все известные гены, ответственные за АВЗ.

Такой анализ более дорогостоящ и длителен, но дает возможность проанализировать полную последовательность генов, мутации в которых приводят к АВЗ.

3

Экзомное/геномное секвенирование

Может потребоваться в очень редких случаях. Это анализ всех известных генов человека. Такие тесты носят скорее научно-исследовательский характер и позволяют обнаружить в том числе и ранее неизвестные гены, изменения в которых являются причиной АВЗ.

При периодической болезни высокоинформативен частичный анализ гена *MEFV* (исследование 10-го экзона), при КАПС – анализ 3-го экзона гена *NLRP3*



Экзомное и геномное секвенирование иногда выявляет новые типы мутаций, которые являются причиной аутовоспалительных заболеваний

10

Лечение



Если вы длительно принимаете нестероидные противовоспалительные препараты, не забывайте следить за состоянием желудка

Терапией АВЗ в России занимаются в основном ревматологи. Как правило, именно они ставят диагноз, направляют на генетическое подтверждение и назначают терапию.

Симптоматическая терапия

Нестероидные противовоспалительные препараты

Используются традиционно для купирования симптомов приступа. Среди них – индометацин, ибупрофен, мелоксикам и др. При некоторых формах АВЗ это оказывается эффективно, но такое лечение не позволяет предупредить развитие амилоидоза.

При длительном применении эта группа препаратов может иметь побочные эффекты – повреждать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Это объясняет, почему такие лекарства нужно принимать после еды.

Стероидные препараты

Они также обладают неспецифическим противовоспалительным действием. Могут применяться, когда лечение нестероидными противовоспалительными препаратами не оказывает должного эффекта, а так бывает в большом проценте случаев. Среди стероидных препаратов – преднизолон, метилпреднизолон.

К сожалению, и такие препараты чаще всего не оказывают нужного эффекта. А при длительном применении в детском возрасте возникает довольно много побочных действий: снижение скорости роста, набора веса, повреждение слизистой желудка, уменьшение плотности костной ткани и др.



Патогенетическая терапия

Сегодня для некоторых АВЗ разработаны биологические препараты. Таких препаратов несколько, они имеют различный режим дозирования и способы введения. К этим новым лекарствам можно отнести ингибиторы интерлейкина-1. Эффективность терапии во многом зависит от сроков начала лечения и тяжести заболевания.

Механизм действия

По нему такие препараты можно отнести к патогенетической терапии, поскольку они не только снимают симптомы, но и воздействуют на механизм формирования воспаления при АВЗ, блокируя действие ИЛ-1В. Существует несколько вариантов таких препаратов, которые вводятся подкожно или внутривенно. В их основе лежат или моноклональные антитела, связывающие цитокины, либо молекулы, которые блокируют рецепторы к этим цитокинам.

Действие

Биологические препараты обладают мощным противовоспалительным действием и при некоторых АВЗ могут полностью нивелировать симптомы заболевания и предупредить развитие осложнений. И при всех болезнях группы АВЗ эти препараты позволяют быстро и эффективно купировать воспаление, сыпь, лихорадку, боль и утомляемость.

Чему еще могут помочь

Это лечение эффективно помогает при глазных, неврологических расстройствах. При некоторых условиях может снизить глухоту и контролировать амилоидоз.

Побочное действие

Возможен риск развития инфекционных заболеваний, что представляет опасность для пациента. Также необходимо отметить недостаточно длительный срок наблюдения за пациентами, получающими длительно биологические препараты, что пока не позволяет достоверно говорить об отсроченных осложнениях.

Лечение периодической болезни

Препаратом первой линии в лечении периодической болезни является колхицин. Он позволяет предупреждать приступы болезни и проводить лечение и профилактику амилоидоза, что существенно улучшает прогноз.

Клиническая практика

Применяемые дозы обычно хорошо переносятся, в том числе при многолетнем приеме. Нередко развивающаяся в начале лечения диарея носит преходящий характер и, как правило, не требует отмены препарата. По данным Клиники им. Е.М. Тареева, колхицин эффективен даже у большинства больных с нефротическим синдромом, однако эффект наступает не сразу, а спустя 2–4 года постоянного приема.



Стоит отметить высокую стоимость биологических препаратов

Новые биологические препараты по своему действию сравнимы с патогенетическим лечением

Риски

Эффективность препарата при амилоидозе почек резко снижается на стадии почечной недостаточности, что свидетельствует о тяжести склеротических изменений. У 15–20% больных колхицин оказывается изначально неэффективным или непереносимым ввиду его токсичности. Таким пациентам следует рассматривать вопрос о назначении биологической терапии, в частности блокаторов ингибиторов ИЛ-1.

Лечение CAPS, TRAPS, HIDS/MKD

Попытки использования в лечении колхицина, метотрексата, азатиоприна не дали результатов.

Пациентам с аутовоспалительными заболеваниями нередко эмпирически назначают **глюкокортикостероиды**, как правило в тех случаях, когда диагноз остается неясным, а неэффективность лечения антибиотиками позволяет исключить бактериальные инфекции. Хотя глюкокортикостероиды обладают мощной противовоспалительной активностью и позволяют частично подавить воспалительный ответ любой природы, при большинстве аутовоспалительных заболеваний они мало эффективны или не эффективны.

Принимая во внимание высокую частоту развития стероидорезистентности и стероидозависимости, глюкокортикостероиды целесообразно сочетать с **иммуносупрессивными препаратами**, оказывающими стероидосберегающее действие.

Изучение механизмов аутовоспаления открыло новые перспективы в лечении аутовоспалительных заболеваний. Одним из основных медиаторов воспалительного ответа является ИЛ-1, ингибиторы которого оказались эффективными при заболеваниях этой группы.



Некоторые пациенты не переносят колхицин из-за его токсичности. В таком случае врач может рассмотреть вопрос о назначении биологической терапии



Образ жизни

Жизнь человека, у которого диагностировано АВЗ, меняется. Не только для самого пациента и его семьи, но и для его друзей и близких имеется множество сомнений и неопределенность на этапе диагностики. Многим пациентам и их родным может понадобиться консультация психолога, чтобы принять диагноз. Может возникнуть страх перед будущим, страх за близких, депрессия, и все это может приводить к конфликтам в семье, поиску «виноватых». Сложно дать какие-то рекомендации, главное – нужно понять, что заболевание имеет лечение, рядом есть врачи и общественные организации и фонды, готовые прийти на помощь.

Дополнительные ресурсы

12

В России существуют пациентские организации, которые объединяют людей, страдающих редкими недугами, оказывают им информационную, психологическую и юридическую поддержку. В них вы можете познакомиться с другими семьями, которые живут с тем же заболеванием, обменяться с ними опытом, получить поддержку.

«RARUS. Редкие болезни в России»

Журнал Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний

journal.rare-diseases.ru



Orphanet

Международный интернет-ресурс, предоставляющий информацию о редких заболеваниях, клинических исследованиях, препаратах и ссылках на сайты специализированных организаций в Европе

orpha.net



Общественные организации и фонды



Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний

Горячая линия

8 800 201 0601

Звонок бесплатный

Понедельник–пятница

09.00–18.00 (мск)

rare-diseases.ru

Всероссийский союз пациентов

vspru.ru

Благотворительный фонд «Подсолнух»

fondpodsolnuh.ru

Литература и источники, использованные при работе над брошюрой

1. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие / Амарян Г., Саркисян Т., Айрапетян А. – Ер.: Медицинский комплекс «Арабкир». – Институт здоровья детей и подростков, 2012.

2. Современная ревматология № 2/2017/«Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра)». Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. – ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», М., Россия.

3. Современная ревматология № 1/2013/«Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему». Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. ФГБУ «НИИР» РАМН, М.

4. Клиническая фармакология и терапия № 2018.2/«Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению». Рамеев В.В., Козловская Л.В., Чегаева Т.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. – clinpharm-journal.ru/articles/2018-2/sovremennye-predstavleniya-o-periodicheskoy-bolezni-i-kliicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu.

5. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. / Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.195.

6. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(2):5–13.

Рецессивное
наследование



CAPS
Cryopyrin-
Associated
Periodic Syndromes



Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

Позиция ООО «Новартис Фарма» может не совпадать с мнением автора.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

ООО «Новартис Фарма»
Россия, Москва, 125315
Ленинградский проспект, 70
Тел.: +7 (495) 967-12-70
Факс: +7 (495) 967-12-68
www.novartis.com
717455/C&G/A4/1000/09.23



Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний

Куратор проекта повышения информированности о редких (орфанных) заболеваниях

Авторы

Захарова Екатерина Юрьевна
доктор медицинских наук,
председатель Экспертного совета Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний

Карева Мария Андреевна
доктор медицинских наук,
член Экспертного совета Всероссийского общества редких (орфанных) заболеваний

Медиакоманда

Елена Завьялова

шеф-редактор

Андрей Кутьин

дизайн

Ирина Чепелкина

редактор-корректор

«Принт Студио»

печать



РЕДКОЕ АГЕНТСТВО

Столкнулись с трудной ситуацией?



Звоните
на горячую
линию ВООЗ

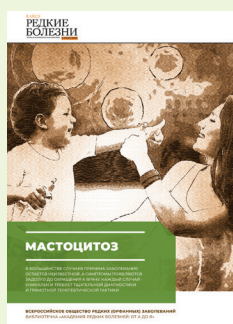


8 800 201 06 01
vooz@bk.ru



Всероссийское
общество
орфанных
заболеваний

БИБЛИОТЕЧКА «АКАДЕМИЯ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ: ОТ А ДО Я»



Информация от экспертов для жизни и здоровья

- орфанные заболевания
- секреты наследственности
- диагностика

- терапия
- социальная помощь
- опыт пациентов и их семей