



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДНР  
ГОО ВПО  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. М. ГОРЬКОГО»



III Республиканская  
научно-практическая интернет-конференция  
"Актуальные вопросы педиатрии"

## **Аутовоспалительные заболевания у детей**

Доцент кафедры педиатрии №1  
к.м.н. Челпан Л.Л.

15 апреля 2021 года

# АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СИНДРОМЫ)

гетерогенная группа редких генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся периодическими приступами воспаления, манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных и инфекционных причин.

(H.A. REIMAN, 1948; P. FIETTA, 2004)

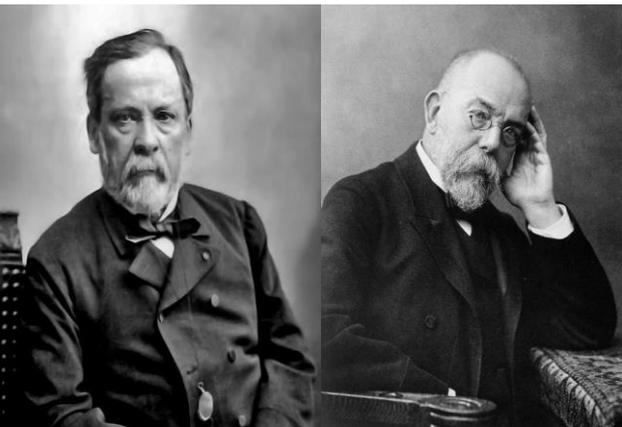
# АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Моногенные заболевания, обусловленные мутациями в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы **врожденного иммунитета**.

Это сравнительно новая группа заболеваний: первый ген — ген семейной средиземноморской лихорадки (FMF) — был идентифицирован в 1997 г.

Термин «аутовоспалительные заболевания» появился в 1999 г. благодаря Дену Кастнеру.

## Инфекционные заболевания



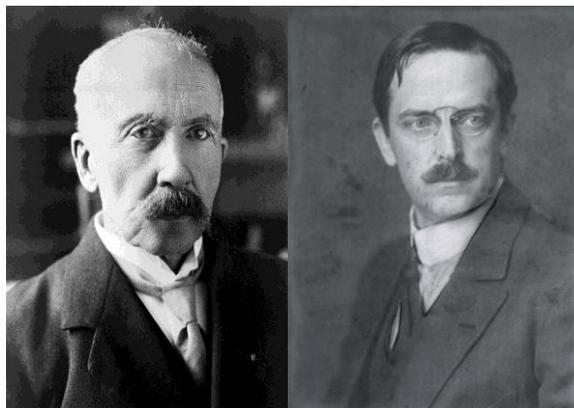
Луи Пастер

Роберт Кох

Микробная теория

•  
Вакцинация  
1860-1880 гг.

## Аллергия



Шарль Рише  
1902 г.-  
анафилаксия

Клеменс  
фон Пирке  
1905 г.-  
аллергия

## Аутоиммунитет

РФ-П  
Валлер  
1940г.  
АНФ-  
P.Miesher  
M. Fauconner  
1954г.

## Аутовоспаление



Д. Кастнер  
Аутовоспаление  
1995 г.



# Классификация аутовоспалительных заболеваний

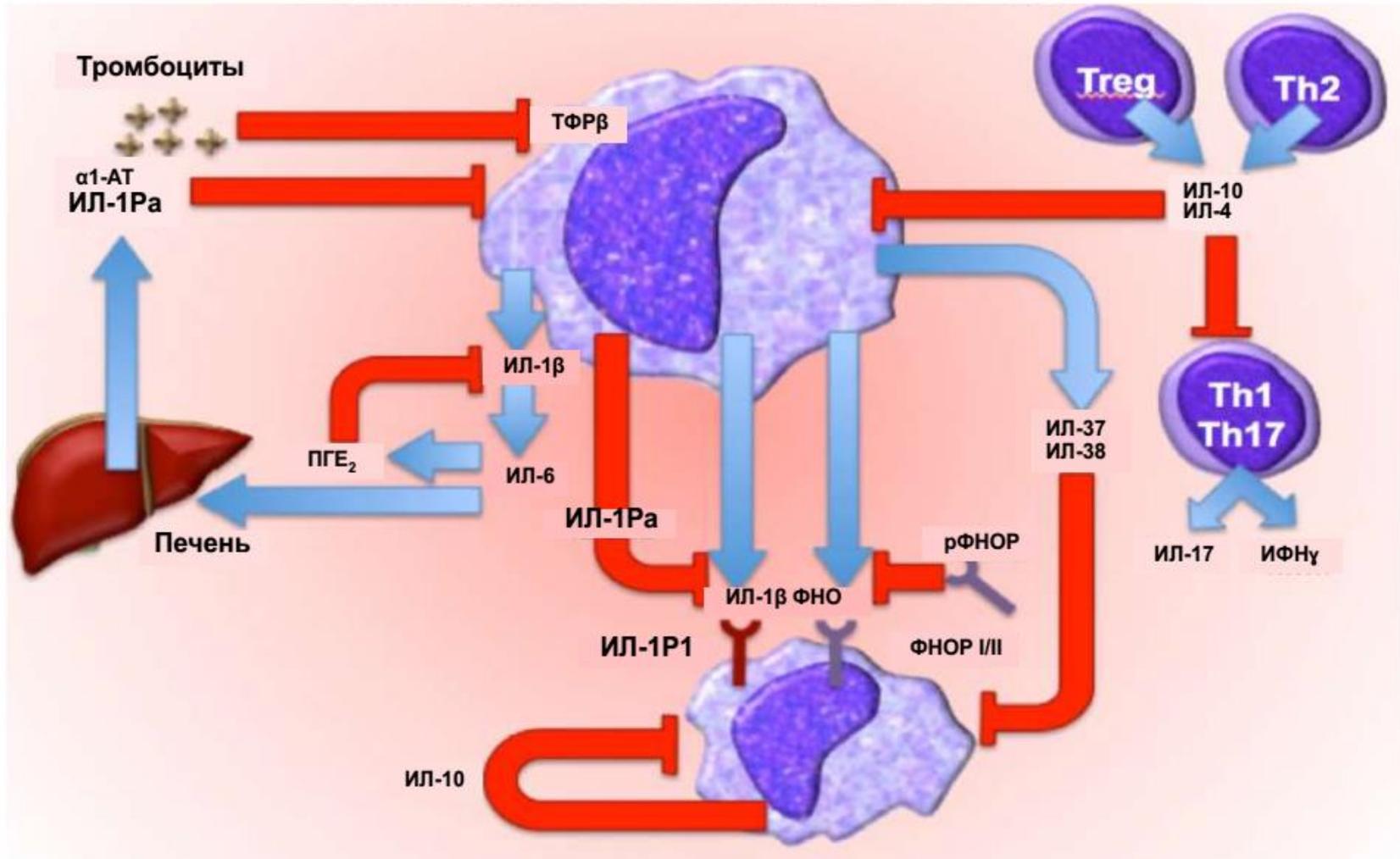
Клинические признаки	Наследственные АВЗ (дефектный ген)	Мультифакториальные АВЗ
Периодические эпизоды воспаления	<p style="text-align: center;">FMF (MEFV, AP) TRAPS (TNFRSF1A, АД) MVK (MVK, AP)</p>	<p style="text-align: center;">PFAPA ; Рецидивирующий идиопатический перикардит; Рецидивирующий менингит;</p>
Системное воспаление с уртикарной сыпью	<p style="text-align: center;">CINC /NOMID ( NLRP3, АД) Muckle-Wells ( NLRP3, АД) FCAS 2 ( NLRP12, АД)</p>	<p style="text-align: center;">Системный ЮА; Болезнь Стилла у взрослых; Синдром Шницлера;</p>
Асептическое воспаление кожи/костей/суставов	<p style="text-align: center;">PAPA (CD2BP1, АД) DIRA (IL1RN, AR) DITRA (IL36RN,AR) CAVPS (CARD14, АД) Majeed syndrome (LPIN1,AP)</p>	<p style="text-align: center;">CRMO SAPHO HLA-27 спондилоартропатия Sweet syndrome Подагра Генерализованный пустулезный псориаз Акродерматит</p>
Панникулит/липодистрофия	<p style="text-align: center;">Nakajo-Nishmura (PSMBS,AR) JMP (PSMB8,AR) CANDLE syndrome (PSMB8,AR)</p>	<p style="text-align: center;">Нейтрофильный панникулит Узловатая эритема и панникулит</p>
Воспалительные заболевания кишечника	<p style="text-align: center;">IL10, IL10RA, IL10RB</p>	<p style="text-align: center;">Болезнь Крона</p>
Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз	<p style="text-align: center;">FHL1-FHL5</p>	<p style="text-align: center;">Системный ЮА, ассоциированный с MAS</p>
Васкулит	<p style="text-align: center;">HLA B5101</p>	<p style="text-align: center;">Болезнь Бехчета</p>

## ПАТОГЕНЕЗ АВС

Ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а механизмы специфического иммунитета — гуморального, связанного с синтезом аутоантител, и Т-клеточного НЕ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЯ.



# Механизмы разрешения (resolution) воспаления



# Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания: основные этапы патогенеза



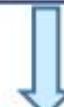
Аутовоспалительные заболевания

Аутоиммунные заболевания



Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет



Приобретенный иммунитет



Рецидивирующая активация иммунной системы

Хроническая активация иммунной системы



Воспаление и повреждение тканей



# Аутовоспаление vs аутоиммунитет

## Аутовоспаление

## Аутоиммунитет

Иммунные нарушения

Врожденный иммунитет

Приобретенный иммунитет

Основные клетки

Нейтрофилы, макрофаги

В и Т клетки

Роль аутоантител

Нет

Да

Клинические признаки

Рецидивирующие приступы  
лихорадки и воспаления

Хроническое прогрессирование  
воспаление.

Патогенез

TLR, инфламмасомы

Нарушение толерантности;

Генетические факторы

**ИЛ-1** > ИЛ-6 > ФНО $\alpha$

«Провоспалительные» цитокины  
ГКГ класса II, гены цитокинов

Терапевтические мишени

**ИЛ-1**, ИЛ-6, ФНО

Т и В клетки, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1,  
ИЛ-12/23p40, ИЛ-17, JAK-киназы

## Инфламмасома - структурная единица аутоиммунного воспаления.

Инфламмасома (англ. inflammasome от англ. inflammation, воспаление) – особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами, играет важную роль в системе врождённого иммунитета

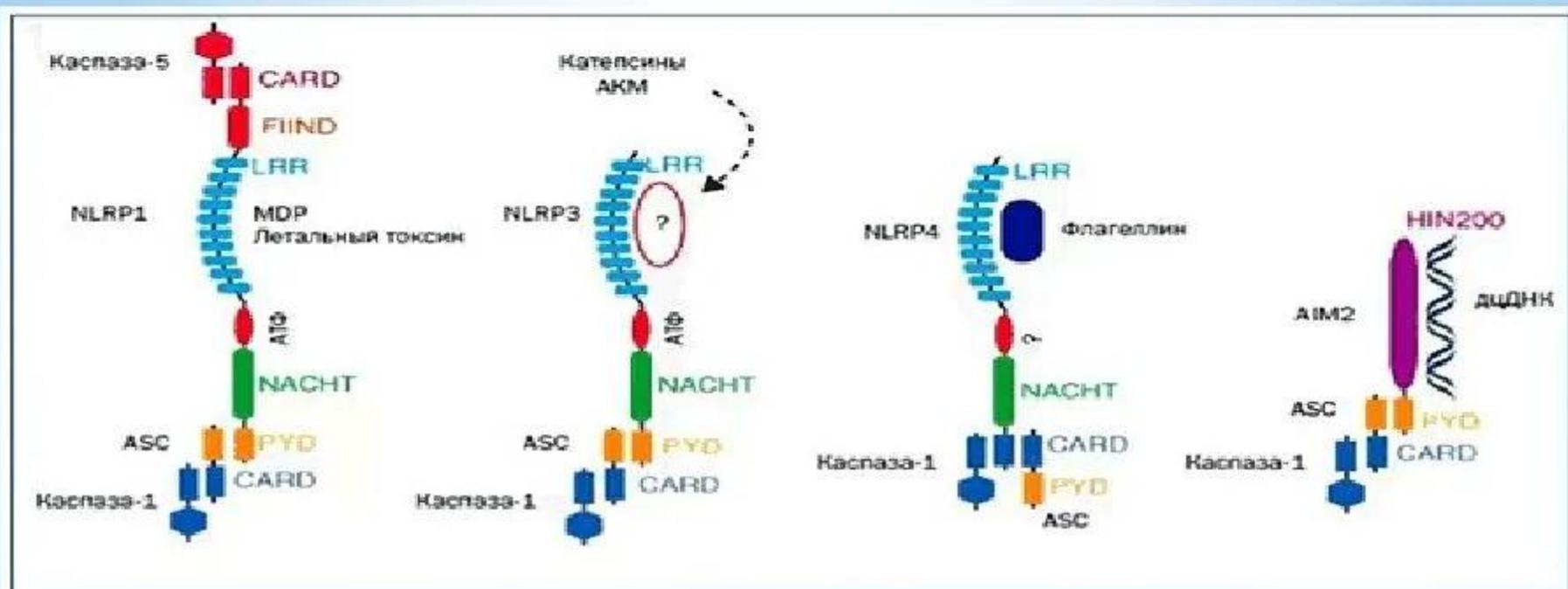
В настоящее время идентифицированы четыре типа инфламмасы:

NLRP1 - инфламмасома

NLRP3 - инфламмасома

NLPC4/IPAP - инфламмасома

AIM2- инфламмасома



# HUMEN AUTOINFLAMMATORY DISEASE

К врожденным периодическим лихорадочным синдромам относятся:

- ✓ семейная средиземноморская лихорадка
- ✓ гипергаммаглобулиемия D (синдром дефицита мевалонат-киназы– HIDS/MVKD)
- ✓ TRAPS-синдром
- ✓ связанные с криопирином периодические синдромы (CAPS)

Ведущий признак заболеваний – лихорадочный синдром, требующий исключения на этапе верификации диагноза инфекционных, гематоонкологических, ревматических и других заболеваний.

# ОБЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АВС

- рецидивирующие атаки лихорадки
- асептическое воспаление серозных оболочек
- асептическое воспаление кожи и слизистых оболочек
- мышечно-артикулярная симптоматика
- дебют в детском и юношеском возрасте
- возможное развитие амилоидоза
- высокие лабораторные показатели активности воспаления
- отсутствие симптомов в межприступном периоде!

# HUMEN AUTOINFLAMMATORY DISEASE

Высокие лабораторные показатели активности воспаления: СОЭ, лейкоцитоз, фибриноген, сывороточный амилоид А.

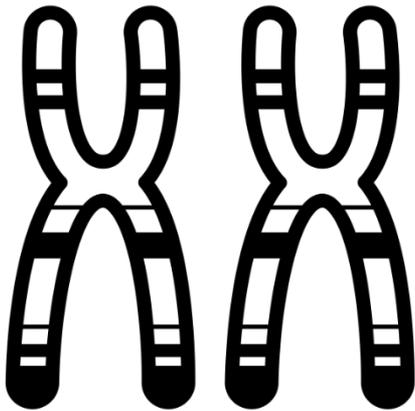
Амилоидоз, отсутствуют антитела или активируются аутонеспецифические клетки.

Основным медиатором воспаления является интерлейкин-1 бета ( $IL-1\beta$ ) — информационная молекула неспецифической врожденной иммунной системы, вызывает стимуляцию воспалительной реакции

# Периодическая болезнь (FMF)

самое распространенное заболевание из числа аутовоспалительных синдромов, известно с давних времен. Это первое аутовоспалительное заболевание, для которого был доказан молекулярно-генетический дефект – мутация в гене пирина (MEFV)

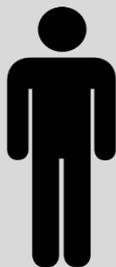
# Этиология



- Причиной заболевания является мутация гена **MEFV** (**ME**diterranean **FeV**er), локализованного на коротком плече 16-й пары хромосом.
- Ген имеет сложную структуру
- Описано не менее 180 мутаций
- Фенотипические проявления зависят от спектра мутаций и их локализации в имеющихся 10 экзонах

# Наследственность

Здоровый  
«носитель»:  
отец



Здоровый  
«носитель»:  
мать



Здоровый:  
Шансы 1:4



Здоровые «носители»: шансы 1:2



Больной:  
Шансы 1:4

# Патогенез

**MEVF** кодирует белок *пирин* ( (*pyros* – огонь, лихорадка – греч.) или *маренострин* ( *mare nostrum* – Средиземное море – лат.) )

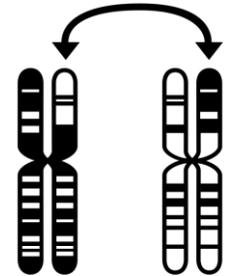
## **Пирин:**

- состоит из 781 аминокислоты
- Экспрессируется в клетках миелоидного ряда
- Является специфическим медиатором воспаления
- Участвует в регуляции трех клеточных процессов: апоптоз, сигнальной системы цитоскелета, контролирующей эндогенное воспаление, и секрецией цитокинов.

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

# Патогенез

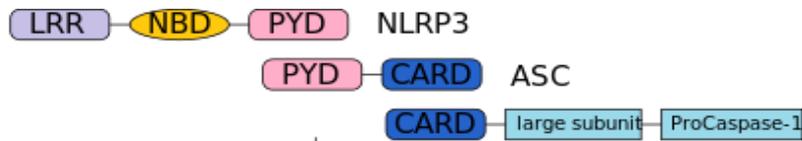
## Мутация MEFV



*«Секвестрационная» гипотеза - мутантный пурин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1*

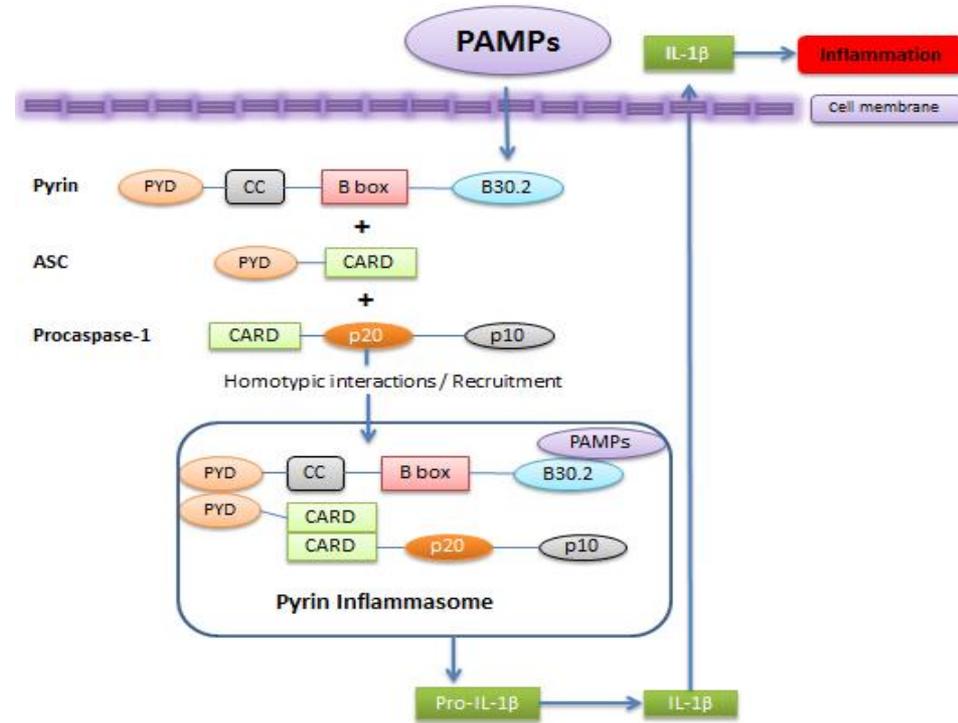
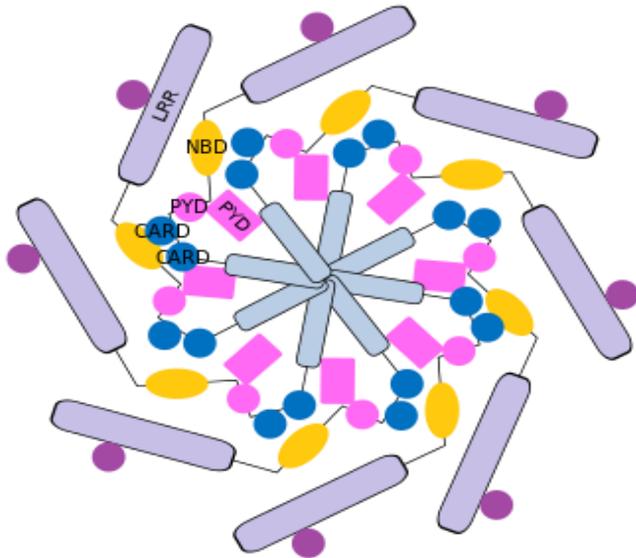
*Гипотеза «пириновой инфламмосомы» - пурин подобно криопирину способен участвовать в формировании инфламмосомы*

# Патогенез



ligand

Inflammasome



# Основные клинические синдромы

*Лихорадка*



*Абдоминалгия*



*Торакалгии*



*Суставной синдром*



# Основные клинические проявления периодической болезни (FMF)

- эпизоды лихорадки до 40 °С и выше продолжительностью 6–90 ч с выраженным ухудшением самочувствия
- интервал между атаками – 3–4 нед.
- асептический перитонит – острая абдоминальная боль (82–98%)
- плеврит – острая боль в грудной клетке (30%)
- перикардит (<1%)
- артрит – чаще моноартрит коленного сустава со значительным выпотом (75%)
- рожеподобная сыпь на голенях и стопах или геморрагические высыпания
- отек и болезненность мошонки у молодых мужчин.

## Диагностика (FMF)

- Диагноз ставится на основании сочетания периодически повторяющихся, как правило, через определенные промежутки времени лихорадочных эпизодов продолжительностью до 3 сут. с различными болевыми синдромами у пациента характерной этнической принадлежности.
- Для диагностики используют критерии Тель – Хашомера в популяциях с высокой частотой встречаемости заболевания и молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV.

## ЛЕЧЕНИЕ (FМF)

- Основой лечения, изменившего прогноз больных FМF, является колхицин в дозе максимально 2 мг/сут.
- В качестве симптоматической терапии во время атак используют НПВП.
- У колхицин-резистентных больных для лечения назначают терапию ГИБП, блокирующими функции IL-1 (анakinра), и TNF- $\alpha$  (инфликсимаб).

# TNF-receptor-associated syndrome (TRAPS)

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора TNF (описан в 1982 г. на примере большой ирландской семьи).

# Клинические проявления TRAPS

- ✓ Эпизоды фебрильной лихорадки продолжительностью 1–4 нед., 2–3 эпизода в год
- ✓ Интенсивные миалгии, болезненность мышц при пальпации (почти 100%).
- ✓ Болезненные высыпания на туловище и конечностях с тенденцией к дистальной миграции (>60%). Сыпь представлена эритемой и отечными бляшками.
- ✓ Интенсивная абдоминальная боль, напоминающая «острый живот», иногда как основание для лапаротомии. Может сопровождаться запором или диареей, тошнотой, рвотой.

## Клинические проявления TRAPS

- ✓ Конъюнктивит, сопровождающийся сильной болью, односторонний периорбитальный отек, возникающий во время приступа, редко – увеит, ирит.
- ✓ Боль в груди (50%), асептический плеврит. Плеврит более специфичен, чем перитонит
- ✓ Артралгии в крупных суставах, редко – артрит (асимметричный моноолигоартрит крупных суставов), тендиниты (крайне редко)
- ✓ Боль в области мошонки
- ✓ Головная боль.

# СИНДРОМ ГИПЕРИММУНОГЛОБУЛИНЕМИИ D (HIDS)

Рецидивирующие фебрильные приступы продолжительностью от 3 до 7 дней в течение более 6 месяцев с началом заболевания до 5 лет плюс как минимум 1 или более из следующих признаков:

1. Молекулярно-генетическое тестирование: изменения в гене MKV;
2. Сывороточный Ig D более 100 МЕ / мл;
3. Три или более среди следующих клинических признаков во время лихорадочных приступов:
  - шейная лимфаденопатия
  - рвота или диарея
  - боль в животе
  - артралгия или артриты крупных суставов
  - афтозные язвы
  - гетерогенные поражения кожи.

# Криопиринопатии

1. Синдром Макла-Уэллса (MWS)
2. Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)
3. Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA/NOMID)

# Криопиринассоциированный синдром (CAPS)

Наиболее слабые проявления CAPS

Наиболее сильные проявления CAPS

Семейные холодовые аутовоспалительные синдромы (FCAS или FCAIS), также известные как семейная холодовая крапивница (FCU):

- Повторяющиеся приступы лихорадки, которые проходят спонтанно
- Сыпь (крапивница), боль в суставах и покраснение глаз (конъюнктивит)
- Тошнота, сильная жажда, потоотделение, головная боль

Синдром Макла-Уэльса (MWS)

- Повторяющиеся приступы лихорадки и сыпь (крапивница)
- Боль в суставах
- Воспаление глаз
- Постепенное ухудшение слуха
- Риск амилоидоза с поражением почек
- Чувство усталости, головная боль, тошнота, сильная жажда, озноб

Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), также известное под названием хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA)

- Прогрессирующий хронический менингит — нарушения слуха и зрения в раннем возрасте, проблемы с обучением и восприятием информации
- Артрит, нарушение роста костей
- Амилоидоз (накопление аномальных белков в почках)
- Постоянная сыпь
- Воспаление глаз
- Нарушения роста
- Увеличение печени и (или) селезенки
- Боли в области сердца, крайняя усталость, тошнота, рвота

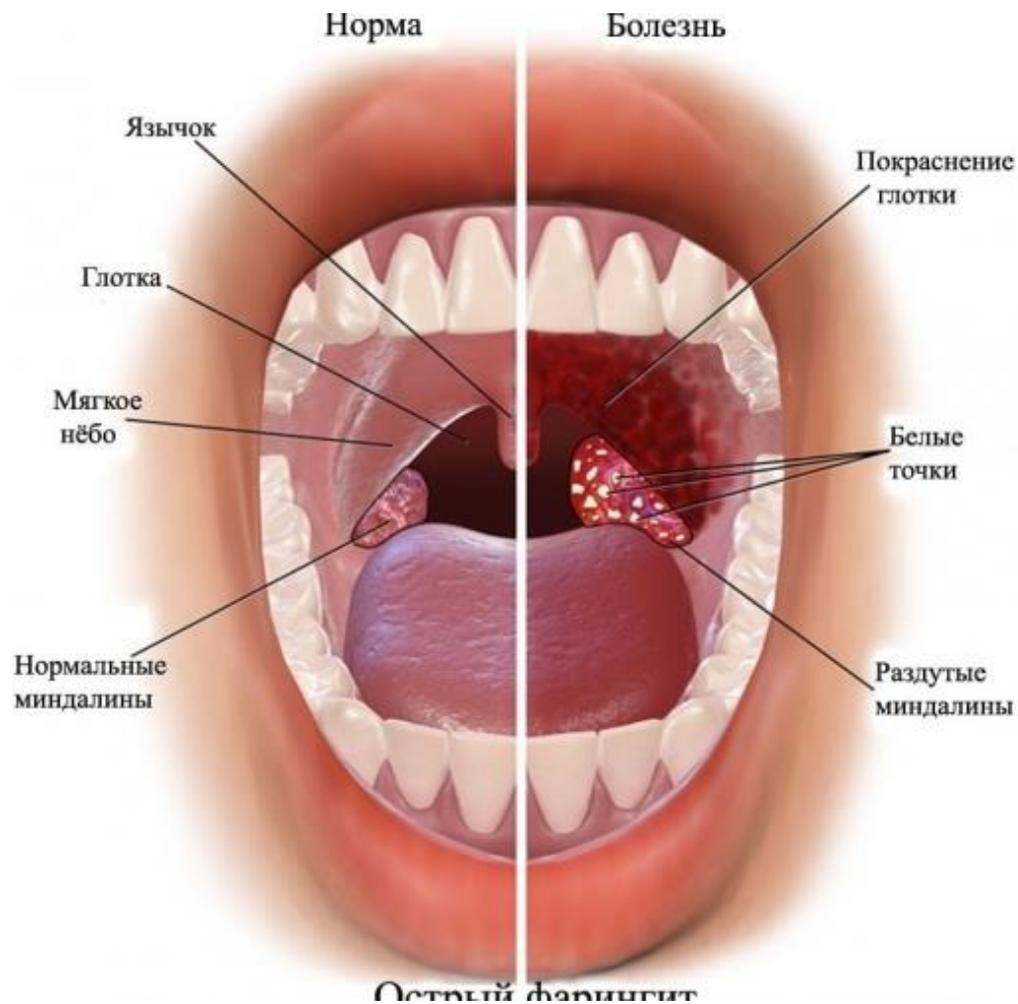
# СИНДРОМ РФАРА

1. периодическая лихорадка  
(periodic fever)  
температура выше 38, до 42  
по Цельсию.
2. афтозный стоматит  
(aphthous stomatitis)  
язвы на слизистой оболочке  
полости рта.



# СИНДРОМ РФАРА

3. фарингит (pharyngitis)  
воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки.
4. цервикальный аденит (cervical adenopathy)  
воспалению лимфатических узлов, расположенных в области шеи.



# История

Первое описание и обособление от циклической нейропении произошло в January 1987:  
«Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis  
Marshall, Gary S. et al.  
The Journal of Pediatrics , Volume 110 , Issue 1 , 43 – 46»

Авторы указывали на следующие признаки:

«Приступы, характеризующиеся внезапным появлением лихорадки, недомогания, озноба, афтозного стоматита, фарингита, головной боли и чувствительной аденопатии шейки матки, происходят с интервалами в 4-6 недель в течение нескольких лет. Эти эпизоды болезни проходят самопроизвольно через 4-5 дней. Легкий лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов во время приступов являются единственными лабораторными нарушениями. Пострадавшие дети растут нормально, не являются необычно восприимчивыми к инфекции и не имеют долгосрочных последствий. Приступы могут быть прерваны короткими курсами преднизона, но они не реагируют на нестероидные противовоспалительные средства.»



## Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis

Marshall, Gary S. et al.

The Journal of Pediatrics , Volume 110 , Issue 1 , 43 – 46

## Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis

**A syndrome of periodic fever that resembles human cyclic neutropenia in its clinical presentation has been identified in 12 children observed at two major referral centers. Attacks characterized by abrupt onset of fever, malaise, chills, aphthous stomatitis, pharyngitis, headache, and tender cervical adenopathy occur at 4- to 6-week intervals over periods of years. These episodes of illness resolve spontaneously in 4 to 5 days. Mild leukocytosis and elevation of the erythrocyte sedimentation rate during attacks are the only laboratory abnormalities. Affected children grow normally, are not unusually susceptible to infection, and exhibit no long-term sequelae. Attacks may be aborted by short courses of prednisone but do not respond to nonsteroidal anti-inflammatory agents. This syndrome is sporadic and appears to be much more common than cyclic neutropenia. (J PEDIATR 1987;110:43-6)**

Gary S. Marshall, M.D., Kathryn M. Edwards, M.D., Joseph Butler, M.D., and Alexander R. Lawton, M.D.

From the Department of Pediatrics, Divisions of Immunology and Infectious Diseases, Vanderbilt University Hospital, Nashville, and the Department of Pediatrics, Division of Cellular Immunobiology, The University of Alabama at Birmingham

In the late 1940s, Reimann<sup>1-3</sup> proposed the term "periodic disease" to encompass a heterogeneous group of disorders of unknown cause, characterized by uniform limited periods of illness that recur regularly for many years in otherwise healthy individuals. Since then, several periodic syndromes have emerged as distinct entities with well-defined clinical and laboratory features; among these are familial Mediterranean fever,<sup>4,6</sup> hereditary angioedema,<sup>7</sup> familial periodic paralysis,<sup>8</sup> and human cyclic neutropenia.<sup>9,10</sup> Other periodic syndromes, such as Behçet disease,<sup>11-13</sup> are less well defined in terms of pathologic correlates. Reimann<sup>14</sup> more recently proposed that periodic fever is a distinct heritable clinical entity, although he recognizes considerable overlap with other periodic disorders. Specific associations with periodic fever syndromes have been proposed, including elevated unconjugated plasma etiocholanolone<sup>15-17</sup> and hyperimmunoglobulinemia D.<sup>18,19</sup> Finally, some periodic

disorders remain poorly characterized, such as the "periodic syndrome" of cyclic vomiting, abdominal pain, fever, and somatic complaints in childhood.<sup>20-22</sup>

We describe 12 children who have a syndrome of periodic fever associated with symptoms that are strikingly similar to those seen during neutropenic episodes in cyclic neutropenia but in whom this disease has been ruled out by careful serial peripheral blood neutrophil counts. All of these children are asymptomatic between febrile episodes,

ANA Antinuclear antibody

have had normal growth and development, and have remained in good general health. Extensive investigation has failed to discern other known causes of periodic fever. We believe that this syndrome represents a previously undescribed, distinct clinical entity.

**METHODS AND RESULTS**

Submitted for publication June 2, 1986; accepted Aug. 12,

# Клинические черты

Quantity = 21

PFAPA представляет собой сложное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся:

1. Возвратной фебрильной лихорадкой
2. Афтозным стоматитом
3. Шейным лимфаденитом
4. Фарингитом
5. Головной болью со рвотой
6. Асимптомными периодами
7. Нормальным ростом и развитием.

Эпизоды PFAPA длятся 4,8 дня и повторяются каждые 28 дней с максимальной температурой 41°C.

С взрослением, эпизоды повторяются реже.

Characteristic	Value
<b>Demographic</b>	
Age (yr) - median (IQR)	5.2 (3.6 - 6.7)
Age at onset (yr) - median (IQR)	1.1 (0.6 - 3.4)
Sex - number (%)	
Female	8 (38)
Male	13 (62)
Ethnicity - number (%)	
Caucasian	21 (100)
<b>Clinical Features of Attacks</b>	
Duration (d) - median (IQR)	4.5 (3.2 - 5)
Frequency (d) - median (IQR)	28 (22.7 - 29.5)
Maximum temperature - °C (IQR)	40.8 (40.6 - 41.1)
<b>Associated Features with Fever – number (%)</b>	
Aphthous stomatitis	13 (62)
Pharyngitis	18 (86)
Cervical lymphadenopathy	21 (100)
Abdominal pain	12 (57)
Diarrhea	2 (10)
Nausea/Vomiting	8 (38)
Loss of appetite	20 (95)
Myalgia	12 (57)
Arthralgia	6 (29)
Rash	2 (10)
Pleurisy	1 (5)
Ocular	1 (5)

# СИНДРОМ РАРА

- Ранний дебют
- Стерильный пиогенный артрит
- Гангренозная пиодермия
- Выраженное акне
- Генетическое тестирование (мутация гена *PSTPIP1* 15q24-q25.1)

# СИНДРОМ БЛАУ

- Ранний дебют
- Гранулематозный полиартрит
- Высыпания
- Увеит
- Генетическое тестирование  
(мутация гена NOD2/CARD 15 (16q12)).

# Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит: CRMO (Маджед-синдром) и DIRA/DITRA

## Большие критерии:

- Рентгенологически подтвержденные остеолитические / склеротические поражения костей
- Многоочаговые поражения костей
- Пальмоплантарный пустулез или псориаз (нейтрофильные дерматозы)
- Типичные гистологические особенности при биопсии кости, кожи;

## Малые критерии:

- Повышенные СОЭ и СРБ
- Гиперостоз
- Сопутствующие аутоиммунные / аутовоспалительные заболевания, кроме нейтрофильных дерматозов

# CANDLE синдром

- Ранний дебют от 2 недель до 6 мес.
- Рецидивирующая лихорадка;
- Типичные поражения кожи: пурпурные узелки и кольца, преимущественно на лице, кистях и стопах, в отдельных случаях гипертрихоз, черный акантоз (бархатистая гиперпигментация и утолщение сгибательных поверхностей);
- Липодистрофия лица и верхней половины туловища;
- Биопсия кожи с иммуногистохимическими исследованиями;
- Генетическое исследование: мутации гена PSMB8