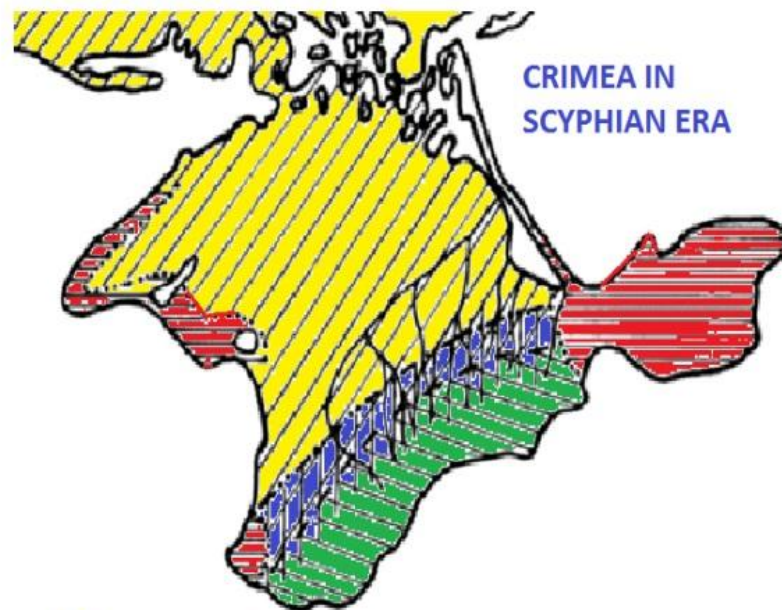


**Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»**

**«Клинико-генетические особенности
аутовоспалительных заболеваний в Крыму:
описание серии случаев
аутовоспалительных заболеваний»**

Жогова О.В., Лагунова Н.В., Костик М.М., Ивановский С.В.

Популяции, населявшие античный Крым



- 1 Scythians
- 2 Bosporan Kingdom and Chersonesus
- 3 Kizil-Koba culture
- 4 Tauri

Средневековый Крым (по описанию Э.Челеби)



Eurofever/PRINTO классификационные критерии для диагностики ССЛ

Наличие подтверждающего генотипа гена MEFV и, как минимум один из следующих критериев:

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

Или

Наличие неподтверждающего генотипа гена MEFV** и, как минимум два из следующих критериев:

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

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

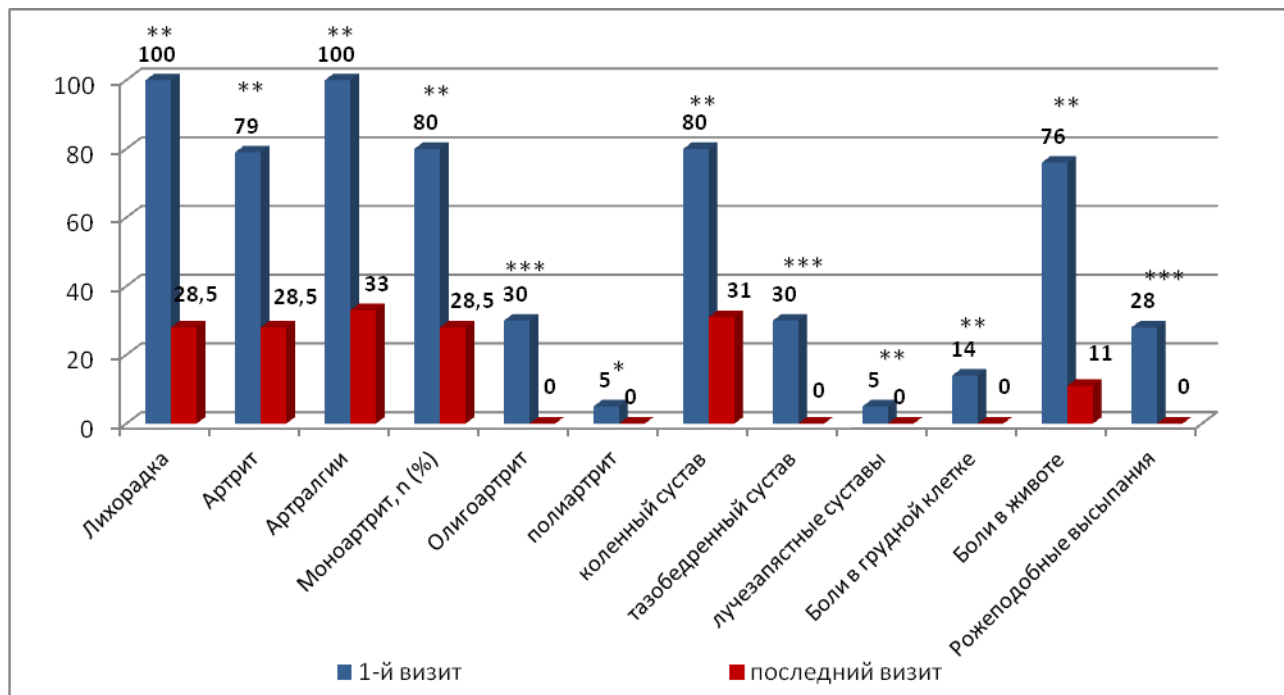
Высыпания при ССЛ



Отечность мошонки и ушной раковины у пациента с ССЛ

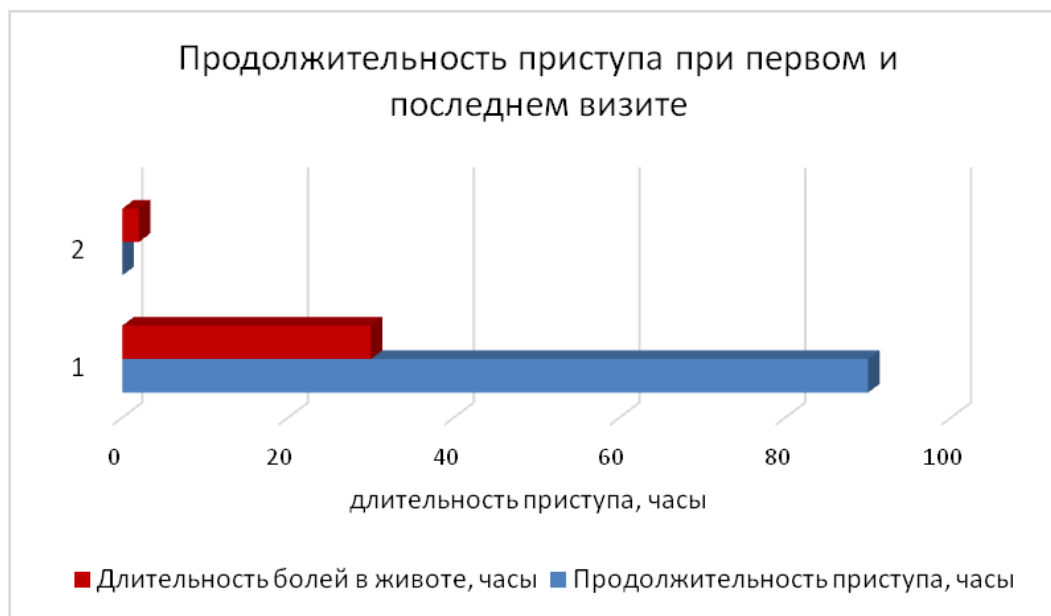


Клинические характеристики ССЛ крымско-татарских пациентов при 1-м и последнем (окончание исследования) визитах

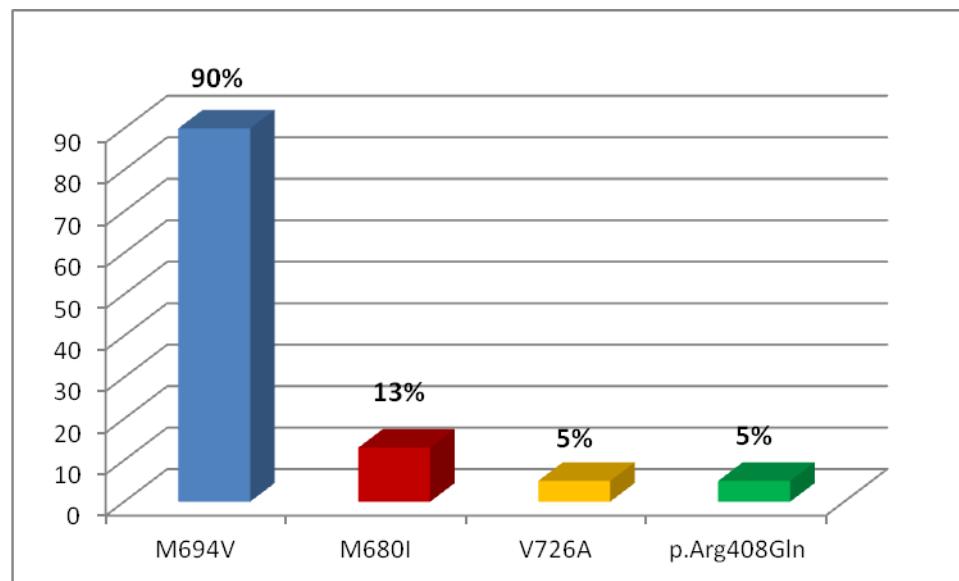
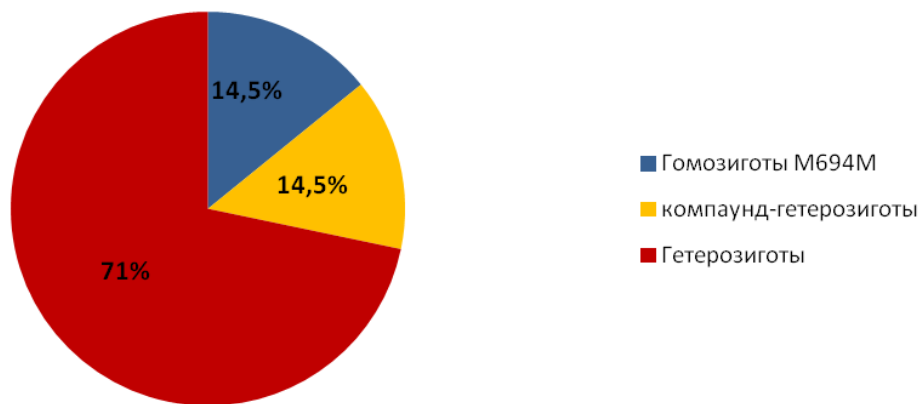


Примечания: p – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

Динамика продолжительности приступа/болей в животе при первом и последнем визитах у крымско-татарских пациентов

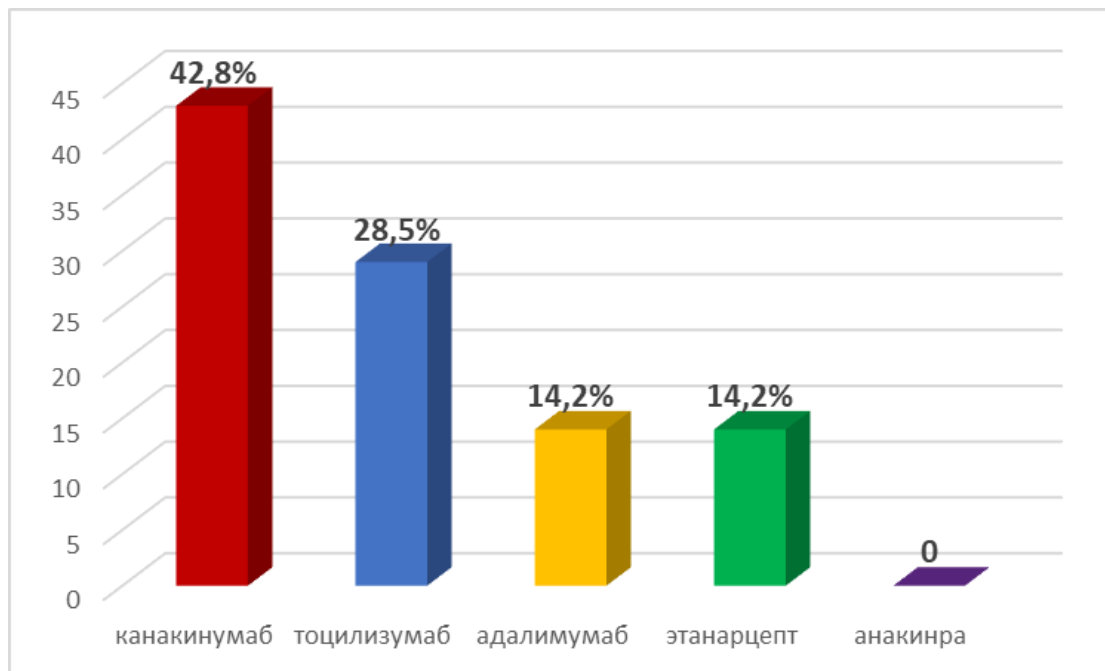


Варианты патогенных вариантов у пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности









Терапия ГИБП у пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности (%)

Все пациенты с ССЛ крымско-татарской национальностей получали терапию колхицином 100,0%. Средняя доза колхицина у крымско-татарских пациентов с ССЛ составила 0.035 мг/сутки или 1.5 мг/кг.



Отличительные особенности самых распространенных АВЗ

Заболевание						
				FCAS	MWS	NOMID/ CINCA
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Возраст дебюта, лет	< 20	< 2	Разный, чаще < 10	< 1	< 20	С рождения
Преимущественно этническое распределение	турки, арабы, евреи, армяне	Европейцы	Все расы	Европейцы	Европейцы	Европейцы
Мутирующий ген	MEFV	MVK	TNFRSF1A	NLRP3	NLRP3	NLRP3
Длительность типичного обострения	12 ч — 3 дня	3—6 дней	3 дня — 3 недели	< 24 ч	1—2 дня	Стойкое
Отличительные симптомы	Плеврит, эризипелоидное поражение кожи	Лимфаденопатия	Сильная боль в мышцах, периорбитальный отек	Индукция под действием холода	Нейросенсорная тугоухость	Поражение эпифизов костей, дисморфические признаки
Ответ на колхицин	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

FCAS — криопирин-ассоциированный периодический синдром; CINCA — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром; FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром; FMF — семейная средиземноморская лихорадка; гипер-IgD/MKD, HIDS — синдром гипериммуноглобулинемии D; MKD — дефицит мевалонаткиназы; MWS, синдром Макла-Уэллса; NOMID, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание; TRAPS — периодический синдром, ассоциированный с рецепторами фактора некроза опухоли
 van der Hilst JCH, Frenkel J. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:101-7. Козлова А.Л. И соавт. Педиатрия Онкогематология № 10 (111) / 2015; 38- 45. Салугина С. О. и соавт. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 209–217. Lachmann H J. et al. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(1): 212. Xia X et al. *PLoS One.* 2016 Jun 17;11(6):e0156981

Редкие аутовоспалительные заболевания

6 детей с редкими аутовоспалительными заболеваниями:

3 детей с CAPS-синдромом: 1 - армянской национальности, 1 - славянской национальности, 1 - крымско-татарской национальности с NLRP-12 (неполная мутация),

1 ребенок крымско-татарской национальности с HIDS-синдромом (дефицит мевалонат-киназы),

1 ребенок крымско-татарской национальности с DADA-2-синдромом,

2е детей с интерферопатиями: славянской национальности с синдромом CANDLE, 1 ребенок крымско-татарской национальности с синдромом SAVI.

NIDS-синдром

Анамнез заболевания: С рождения ребенка беспокоит периодическая лихорадка повторяющаяся 1 раз в месяц (от 3 до 7 дней), сопровождающиеся болями в животе сопровождающуюся лейкоцитозом, высокой серологической активностью. Частые респираторные инфекции, ОКИ с рождения, с 2х ростковой цитопенией, гепатоспленомегалией. Проведено 3 SIPS-пункции (исключен гемобластоз), биопсия печени – криптогенный гепатит?

С 30.04.2019 появились жалобы на геморрагическую сыпь, отечность стоп, г/с суставов, голеней, боли в нижних конечностях, вялость, капризность. За 2 дня до появления данных жалоб у ребенка появилась лихорадка, боли в животе,, жидкий стул. В мае 2019 года ребенок поступил с геморрагическими высыпаниями на нижних конечностях, боли в животе, рвоту, жидкий стул.

Заподозрен аутовоспалительный синдром, проведено молекулярно-генетическое исследование сыворотки крови, выявлена **мутация в гене MVK в 5 экзоне с.404С>Т, в 11 экзоне с.1129G>А р.V3771 в компаунд-гетерозиготном состоянии.** Иницирована терапия Канакинумабом 3.5 мг/кг 1 раз в 2 месяца, достигнута клинико-лабораторная ремиссия



DADA-2 синдром

Анамнез заболевания: Болен с бти месячного возраста, когда впервые поступил в ДИБ с жалобами на лихорадку, кашель. При обследовании выявлена анемия, гепатолиенальный синдром. Переведен в отделение врожденной и наследственной патологии. При обследовании выявлена анемия 2-3 степени без ответа на ферротерапию, сепсис, гипогаммаглобулинемия. Проведена терапия коломицином, ВВИГ, гемотрансфузия. Температура нормализовалась, размеры печени, селезенки уменьшились, в последующем нормализовались.

Проведена SIPS-пункция в сентябре 2008г. Заключение: аплазия эритроидного ростка. Исключен гемобластоз, гемофагоцитоз. Был зависим от трансфузий: переливания эритроцитов 1 раз в 3-4 недели. Получал терапию преднизолоном 2мг/кг/сут с ответом на терапию.

В 8ми летнем возрасте - апластический криз. Проведена терапия преднизолоном с полным эффектом.

В возрасте 9ти лет отмечалась периодическая лихорадка по 1-2 дня в неделю. В феврале 2018г проведена SIPS-пункция, исключен гемобластоз.

24.10.18 (9 лет) консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева., для верификации диагноза проведено генетическое исследование панель NGS. Выявлена мутация в гене ADA2 в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида в гомозиготном состоянии с.39С>Ф, выставлен диагноз: **дефицит аденозиндезаминазы-2 (ADA2)**. Инициирована терапия Этанарцептом 35 мг п/к еженедельно. Достигнута клиническая ремиссия

Интерферонопатии: CANDLE-синдром



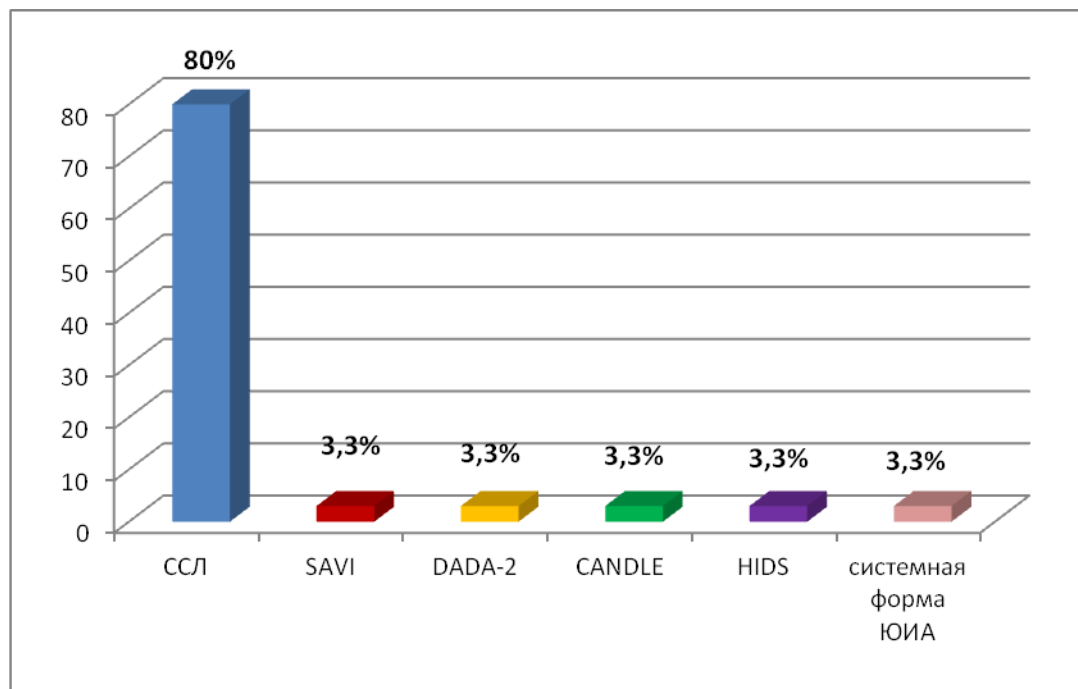
Анамнез заболевания: впервые высыпания появились на 3 день после рождения (на лице три пятна сосудистого характера), которые постепенно распространялись и через 1 месяц вовлеклись верхние и нижние конечности. В 5,5 месяцев – отек верхних и нижних конечностей, который был купирован введением гормонов. В июне 2017 г ребенок стал жаловаться на слабость в ногах с утренней скованностью до 20 минут. Появились контрактуры в пястно-фаланговых суставах, гелиотропный отек. Ребенок консультирован в НИИ Ревматологии. Выставлен диагноз: Ювенильный идиопатический дерматомиозит. Ребенок получал метрексат 15мг/м²/нед; плаквенил 200 мг ¼ т. В сентябре 17 года появилась отёчность левого коленного сустава, боль в коленных и голеностопных суставах, высыпания на коже – без динамики. Направлены в педиатрическую клинику Санкт-Петербурга, заподозрен аутовоспалительный синдром (протеасомное заболевание CANDLE-синдром), **мутация в гене не выявлена**. Назначен Тофацитиниб 1 т в сутки с неполным эффектом. В январе 19 года доза тофацитиниб увеличена до 1,5 т в сутки. Достигнута клинко-лабораторная ремиссия.

Интерферопатии: SAVI-синдром

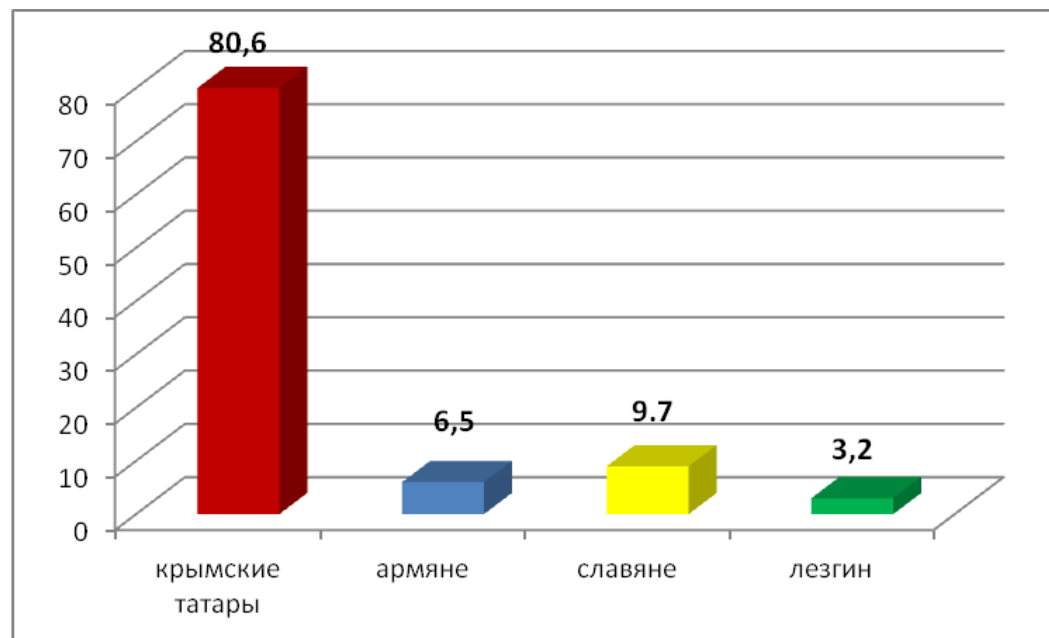
Анамнез заболевания: жалобы на сыпь в области , голеней, бёдер, частые острые респираторные заболевания, периодическую лихорадку 1 раз в 2-3 месяца, отечность голеностопных и коленных суставов, диспропорциональность туловища и лица, отставание физического и психоэмоционального развития появились с рождения. С рождения ребенка беспокоят мигрирующие крупные, незудящие, розовые пятна (вначале на животе, затем на нижних конечностях), постепенно пятна регрессируют, оставляя экхимозы, периодическая отечность коленных и голеностопных суставов. После исчезновения экхимозов остаются участки липодистрофии, амиотрофии. При осмотре дисгармоничность развития, диспропорциональность туловища, лица с липодистрофиями и амиотрофиями (отсутствие комочков Биша, диспропорциональность лица с отставанием лицевого отдела черепа). Исключены TORCH-инфекции, гематологические заболевания, заподозрена интерферопатия. Проведено молекулярно-генетическое исследование (ДГОИ НМИЦ им. Дмитрия Рогачева), **выявлена мутация в гене TMEM 173 с.505с>Т, р. Agr169Trp, в гетерозиготном состоянии**, выставлен диагноз: STING-ассоциированная васкулопатия с дебютом в детском возрасте — синдром SAVI. Назначен Тофацитиниб 0.5 мг 5 р/д, ВВИГ 0.5 г/кг 1 раз в месяц — неполная клиничко-лабораторная ремиссия



Особенности распределения редких аутовоспалительных заболеваний в Крыму (%)



Национальные особенности распределения редких аутовоспалительных заболеваний в Крыму (%)



Выводы

1. В Крыму выявлена наибольшая частота встречаемости аутовоспалительных заболеваний среди крымско-татарского населения – 80,6% среди всех аутовоспалительных заболеваний и 84,0% среди ССЛ (в группе исследуемых).
2. По сравнению с литературными данными дебют ССЛ более ранний (до 2х лет), большая частота лихорадки с суставным синдромом (100%), частота абдоминального синдрома (76,0%) сравнима с литературными данными (80,0%), менее часто развитие болей в грудной клетке (14,0%) и рожеподобных высыпаний (28,0%) в сравнении с литературными данными (25,0% и 50,0% соответственно).
3. Большая частота пациентов, имеющих клинические проявления ССЛ с гетерозиготными вариантами в гене MEFV (71,0%) в сравнении с литературными данными (15,0-18,0%).
4. Больше количество пациентов с неэффективностью и/или непереносимостью терапии колхицином, получающих ГИБП (33,3%) в сравнении с литературными данными (10,0-15,0%), из них большая часть получает терапию канакинумабом (42,8%).

**Спасибо
за внимание!**

