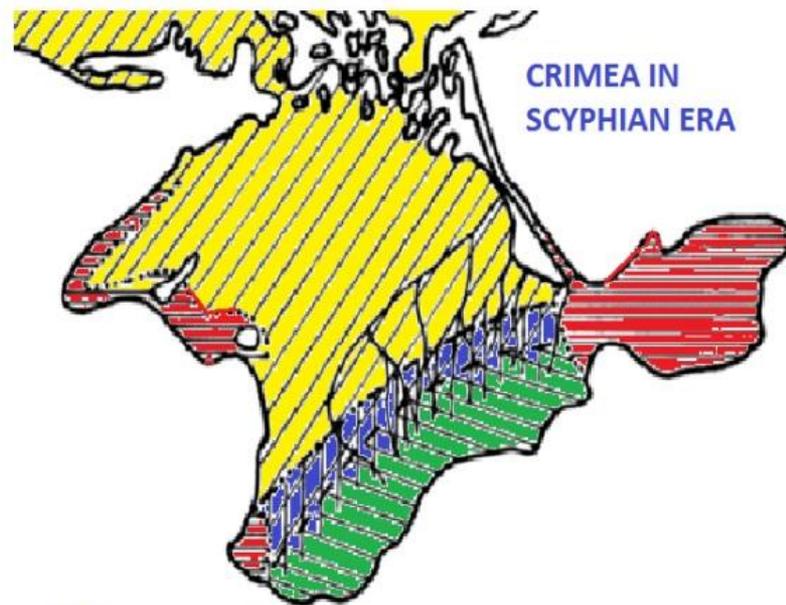


**Медицинская академия имени С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»**

**«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



## **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.**

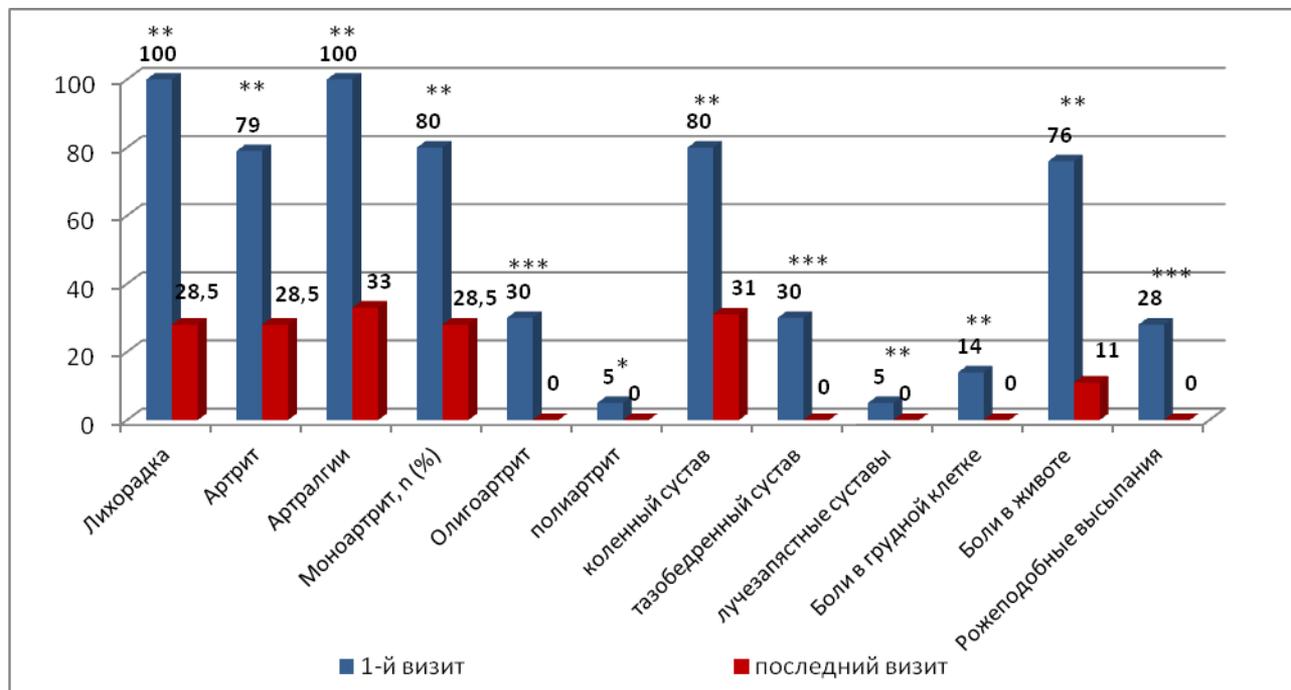
## Высыпания при ССЛ



## Отечность мошонки и ушной раковины у пациента с ССЛ

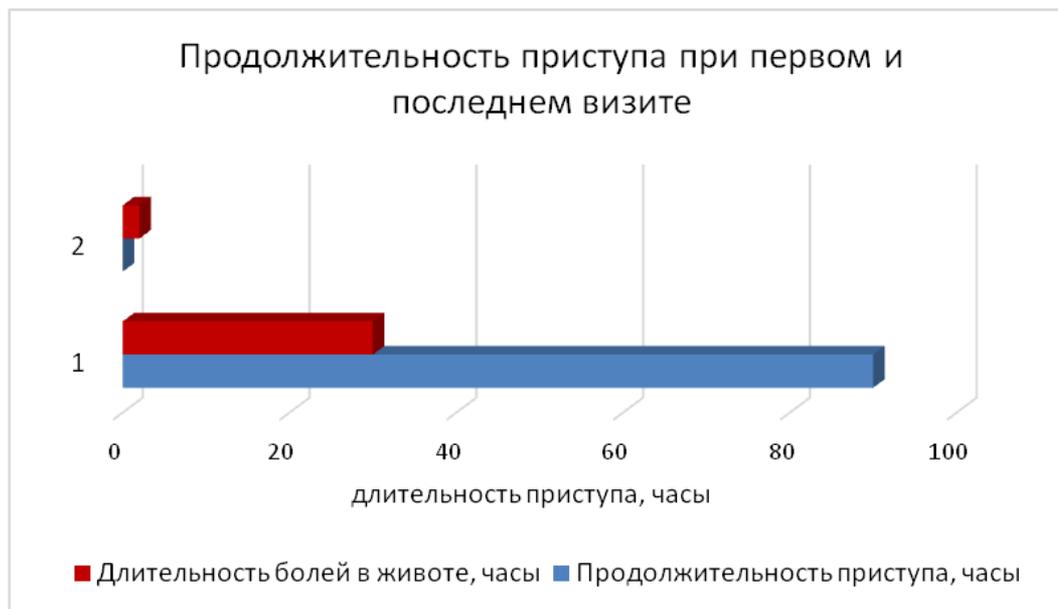


# Клинические характеристики ССЛ крымско-татарских пациентов при 1-м и последнем (окончание исследования) визитах

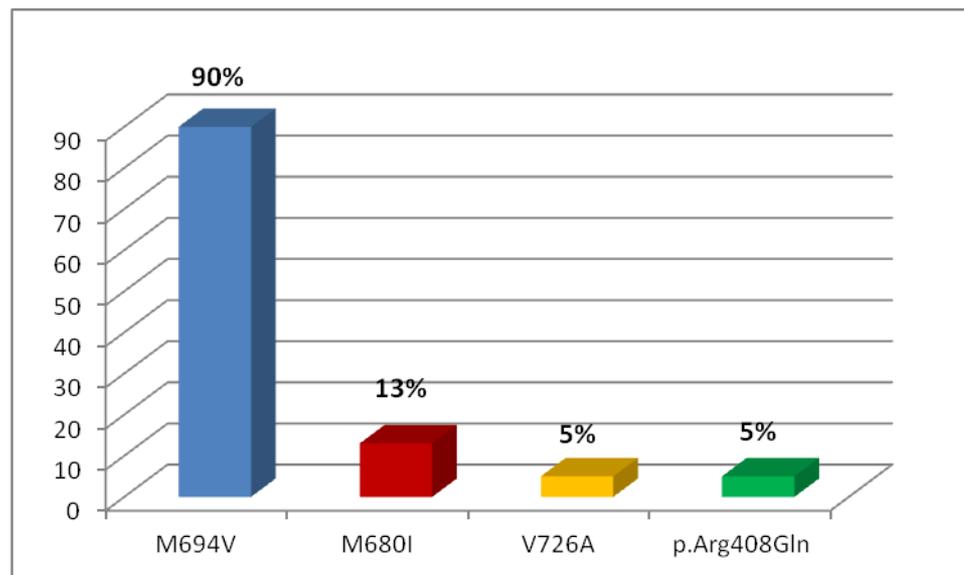
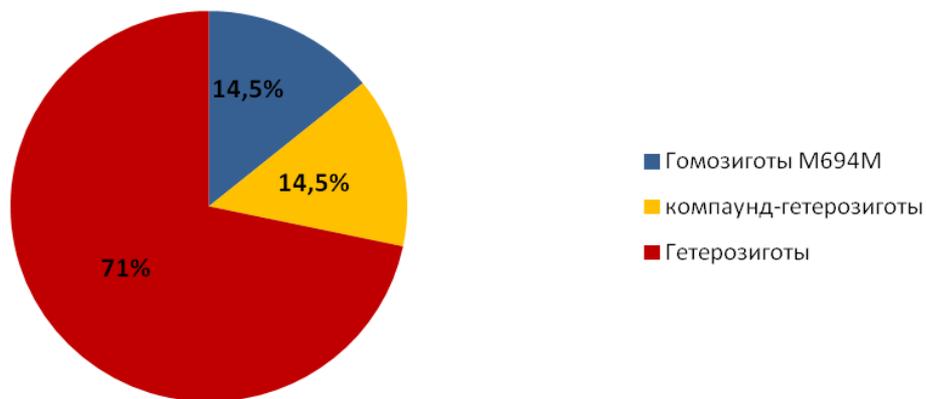


Примечания: p – достоверность различия между клиническими проявлениями в дебюте заболевания и при последнем визите у крымско-татарских пациентов, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$

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

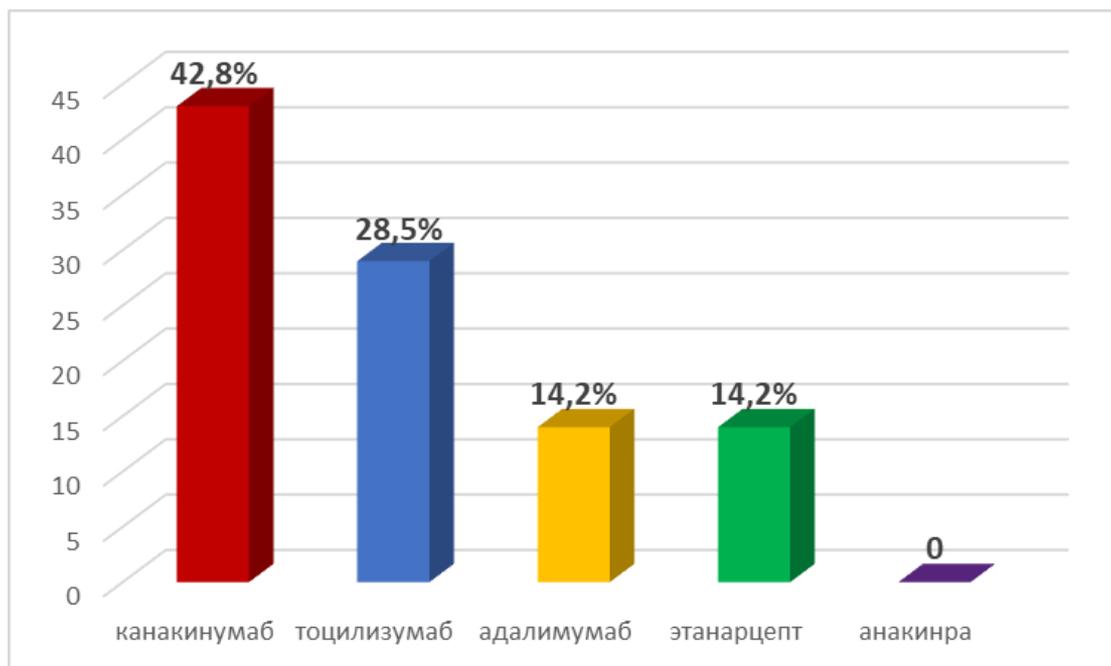


## Варианты патогенных вариантов у пациентов с ССЛ крымско-татарской национальности



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

САРС — 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.**

## **HIDS-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.404C>T, в 11 экзоне с.1129G>A p.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



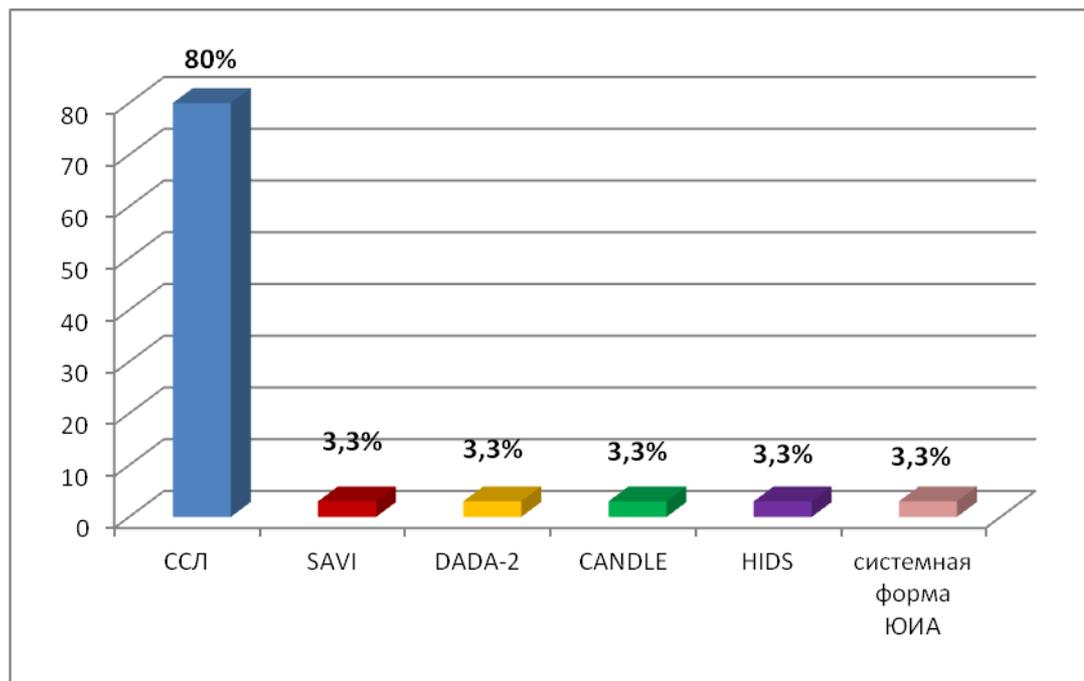
Анамнез заболевания: впервые высыпания появились на 3 день после рождения (на лице три пятна сосудистого характера), которые постепенно распространялись и через 1 месяц вовлеклись верхние и нижние конечности. В 5,5 месяцев – отек верхних и нижних конечностей, который был купирован введением гормонов. 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/м<sup>2</sup>/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

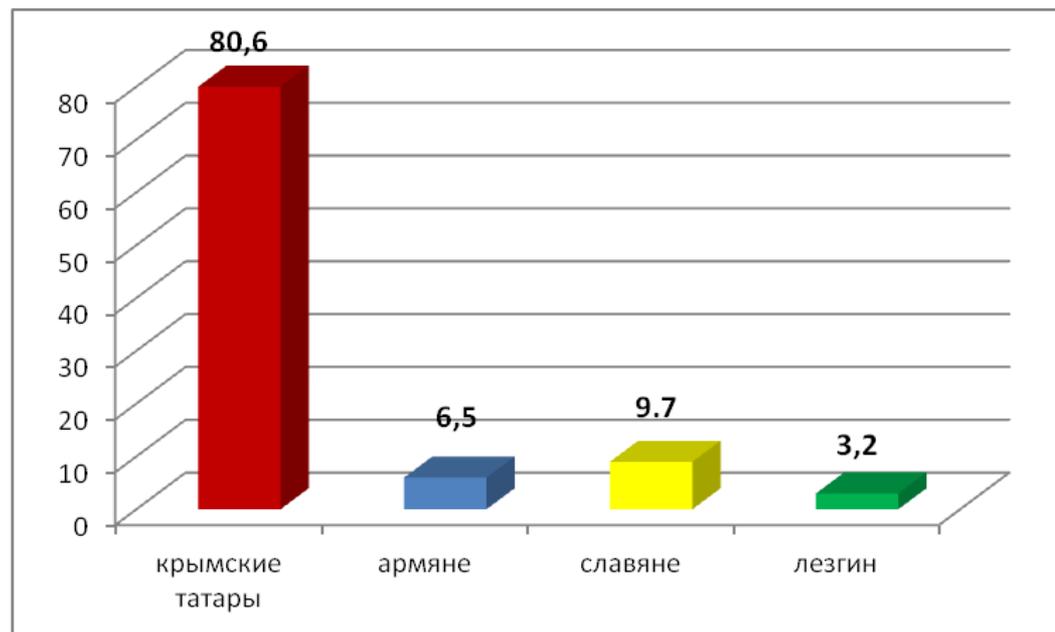
**Анамнез заболевания:** жалобы на сыпь в области , голеней, бёдер, частые острые респираторные заболевания, периодическую лихорадку 1 раз в 2-3 месяца, отечность голеностопных и коленных суставов, диспропорциональность туловища и лица, отставание физического и психоэмоционального развития появились 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 клинико-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!**

