

# Аутовоспалительные заболевания – подходы к диагностике и лечению

Л.В.Козловская

В.В.Рамеев

М.В.Богданова

Клиника им.Е.М.Тареева

# Семейные периодические лихорадки

- Средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь), H.Reimann, 1948
- Синдром Muckle-Wells (1962)
- Семейная ирландская лихорадка (TRAPS), L.M.Williamson и соавт., 1982
- Голландская лихорадка (гипериммуноглобулинемия D), J.M.van der Meer и соавт., 1984
- 1997 год – выявлен ген MEFV
- 1999-2001 – выявлен ген криопиринопатий NLRP3
- 1999 – выявлен ген TNFRSF1A
- 1999 – выявлена связь голландской лихорадки с мутациями в гене мевалонаткиназы

# Аутовоспалительные заболевания

Ревматологические заболевания  
с лихорадкой неясного происхождения

Болезнь Бехчета, подагра,  
ЮХА, синдром Стилла,  
синдром Шнитцлера,  
PFAPA

Пиогенные аутовоспалительные  
заболевания

Синдром Маджида  
РАРА-синдром  
Хронический рецидивирующий  
мультифокальный остеомиелит

Семейные  
периодические лихорадки

Болезнь Крона  
Синдром Блау  
Саркоидоз детей

Липодистрофии,  
индуцированные  
панникулитом

Гранулематозы

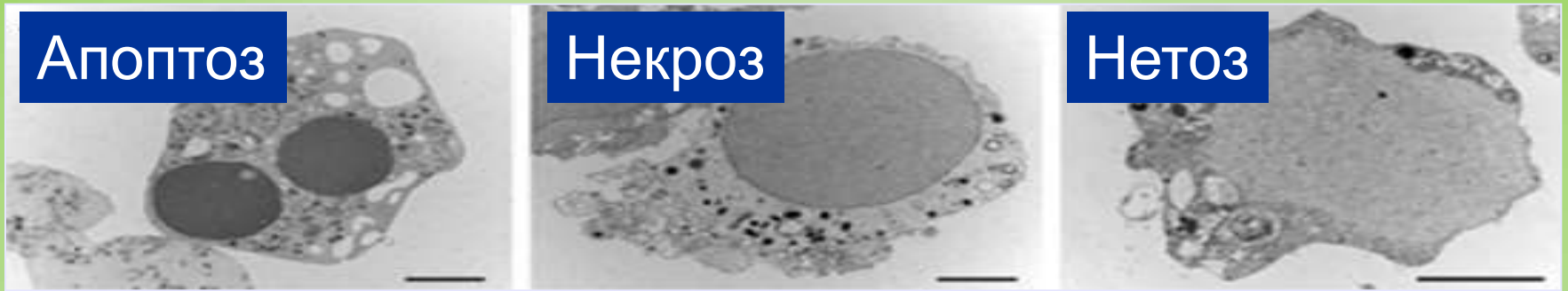
# Системные аутовоспалительные заболевания

Гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, которые характеризуются периодическими спонтанными воспалительными атаками с поражением кожи, серозных оболочек, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, возможностью развития амилоидоза

✓Все аутовоспалительные заболевания медируются системой врожденного (innate) иммунитета с ведущей ролью нейтрофила: нарушения регуляции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ ), что ведет к неэффективному подавлению воспалительных реакций

✓При аутовоспалении не вырабатываются специфические антитела и не вовлекаются Т-лимфоциты

# Варианты гибели клеток



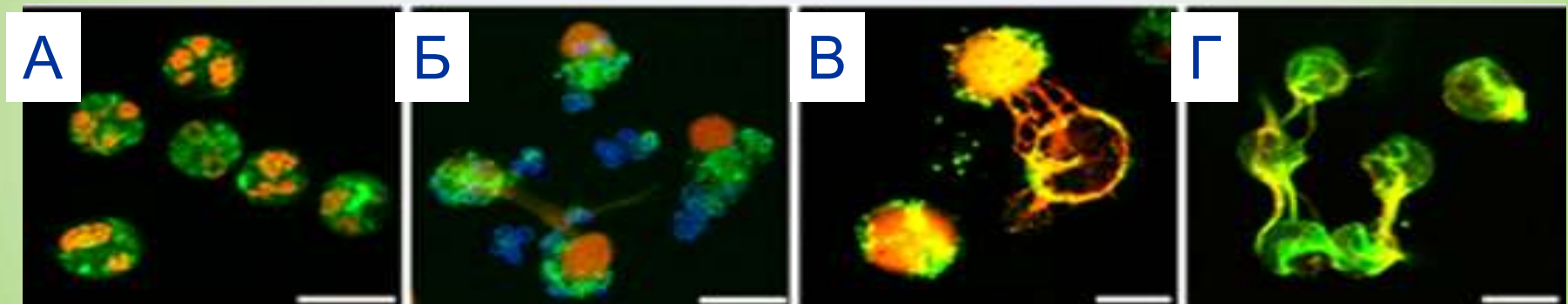
Стадии нетоза

А) Разрушение ядерной оболочки и деконденсация хроматина под влиянием нейтрофильной эластазы, миелопероксидазы

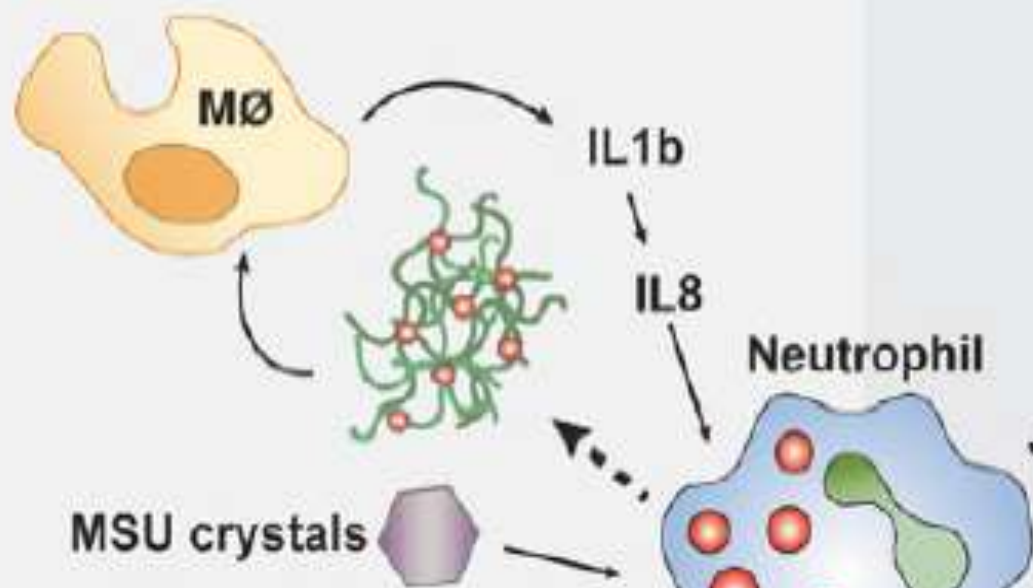
Б) Заполнение цитоплазмы ядерным материалом, объединение фибр нуклеиновых кислот с компонентами цитоплазматических гранул

В) Формирование внеклеточных ловушек

Г) Фиксация и разрушение в ловушках патологического материала (бактерии, цитокины, антитела)

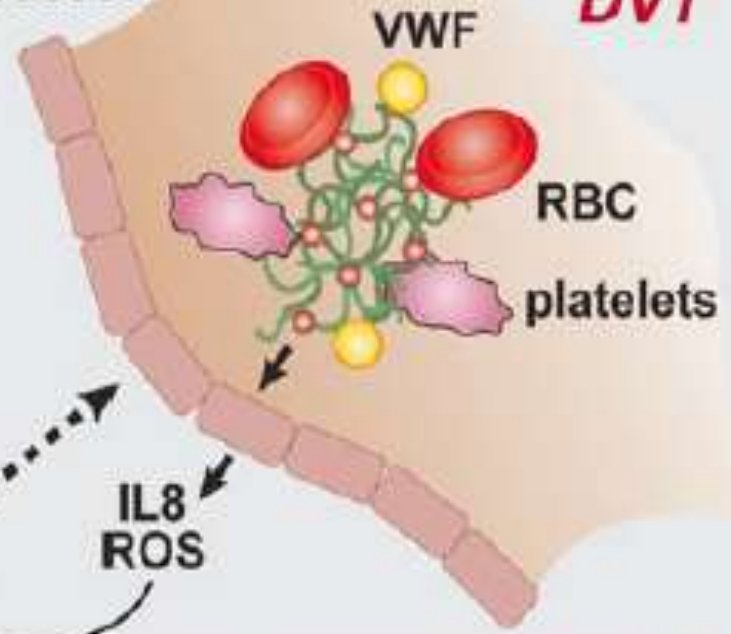


# RA & Gouty arthritis

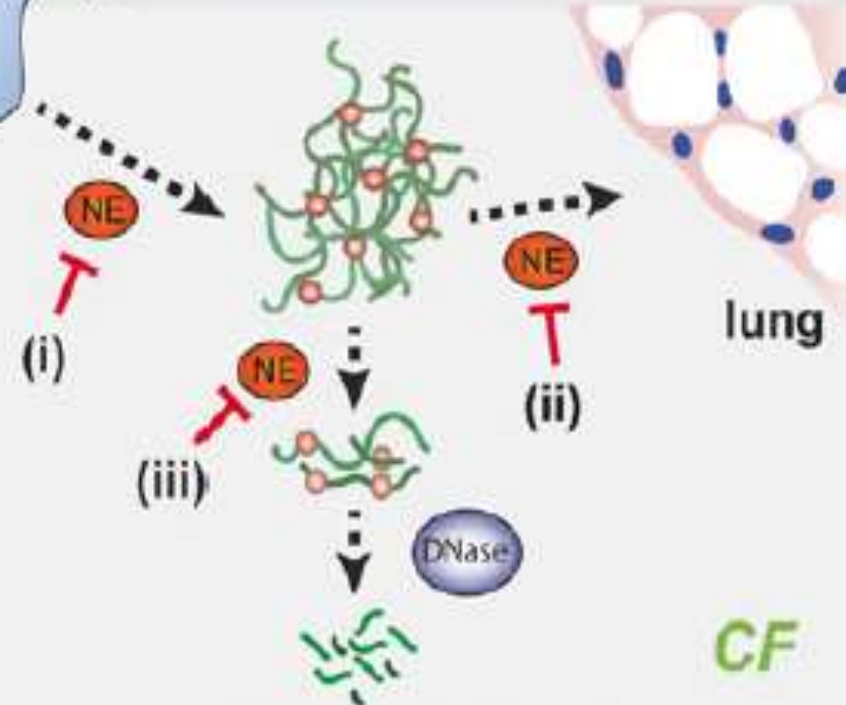
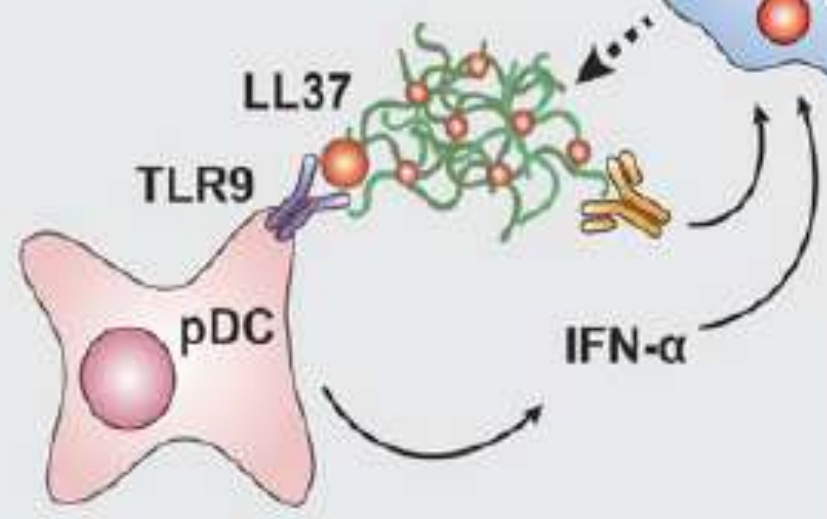


blood vessel

**DVT**

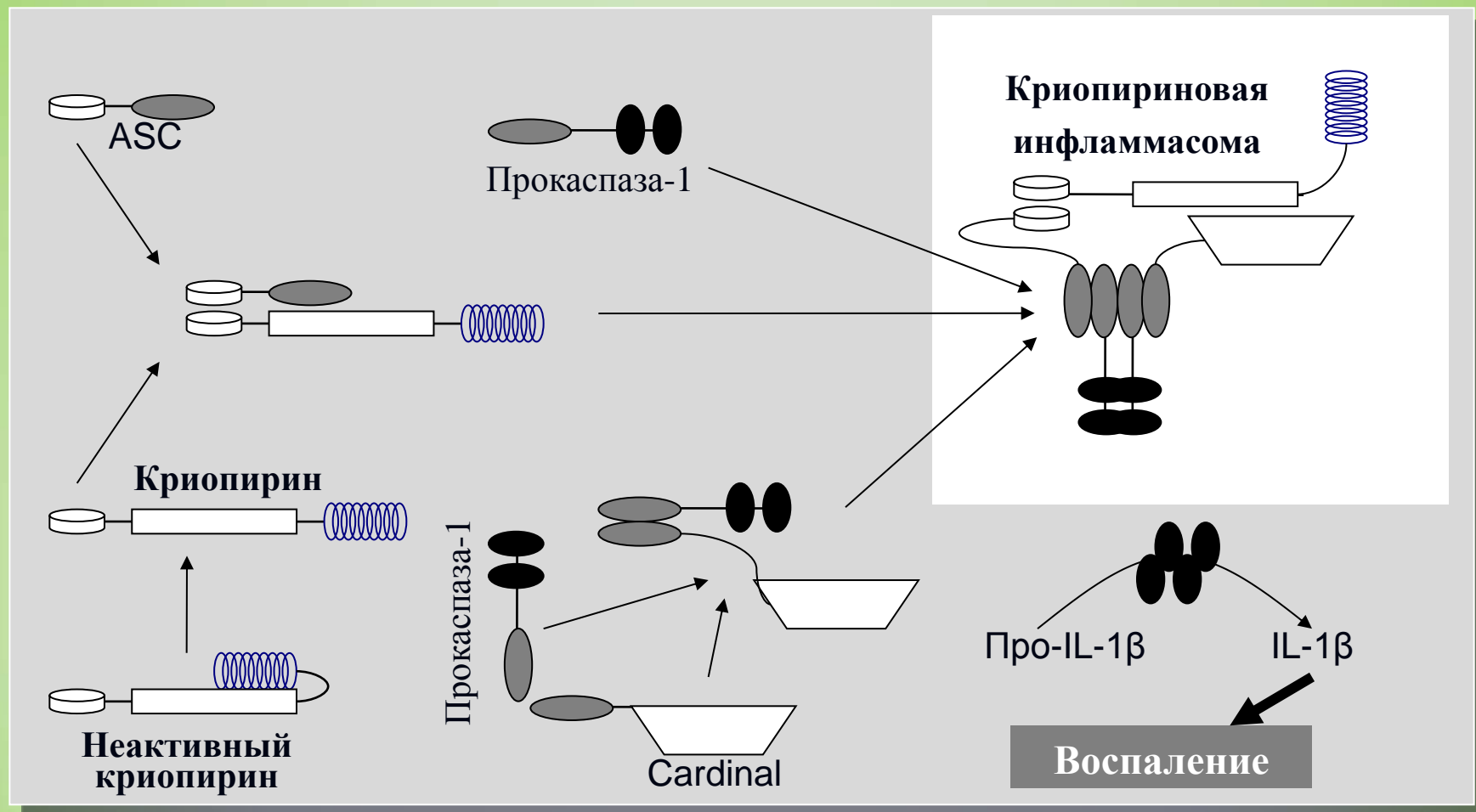


**SLE**



**CF**

# Каскад образования криопириновой инфламасомы



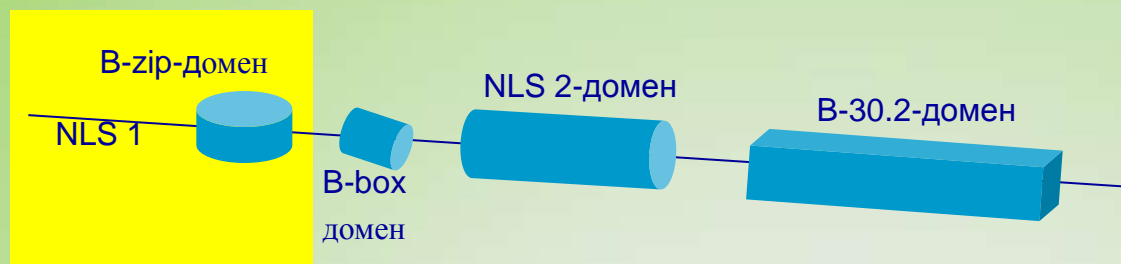
- Структура и функции криопирин («рецептор внутриклеточной опасности»)
  - Домен LRR чувствителен к
    - бактериальным компонентам
    - токсинам
    - факторам внешней среды (кремний, асбест, алюминий, ультрафиолет, кожные раздражители)
    - метаболитам (глюкоза, холестерин, кристаллы мочевой кислоты,  $\beta$ -амилоидный белок и др.)
  - Домен NACHT участвует в образовании инфламмосомы





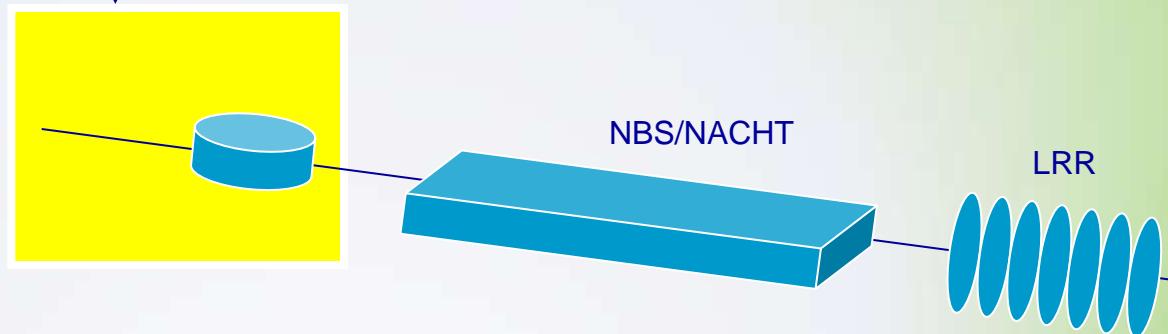
# Вторичные структуры пирина и криопирина

Пирин



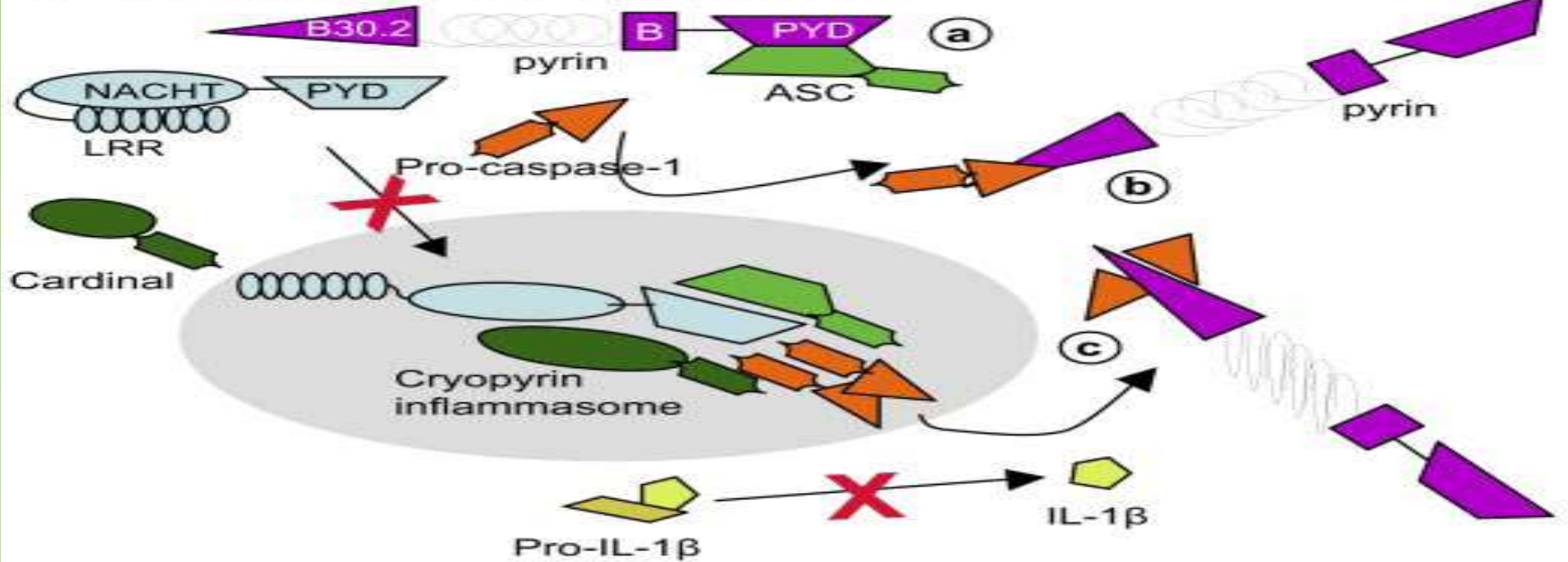
ПиринОВЫЙ фрагмент

Криопирин

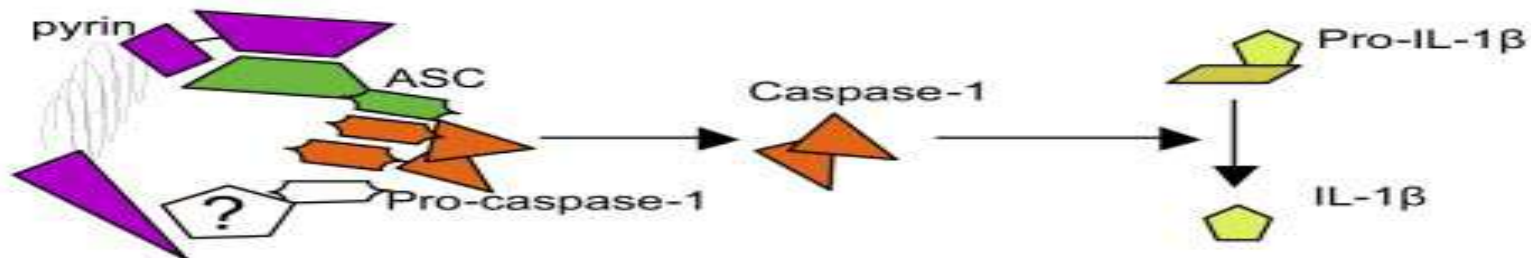


# Механизмы активации пирина

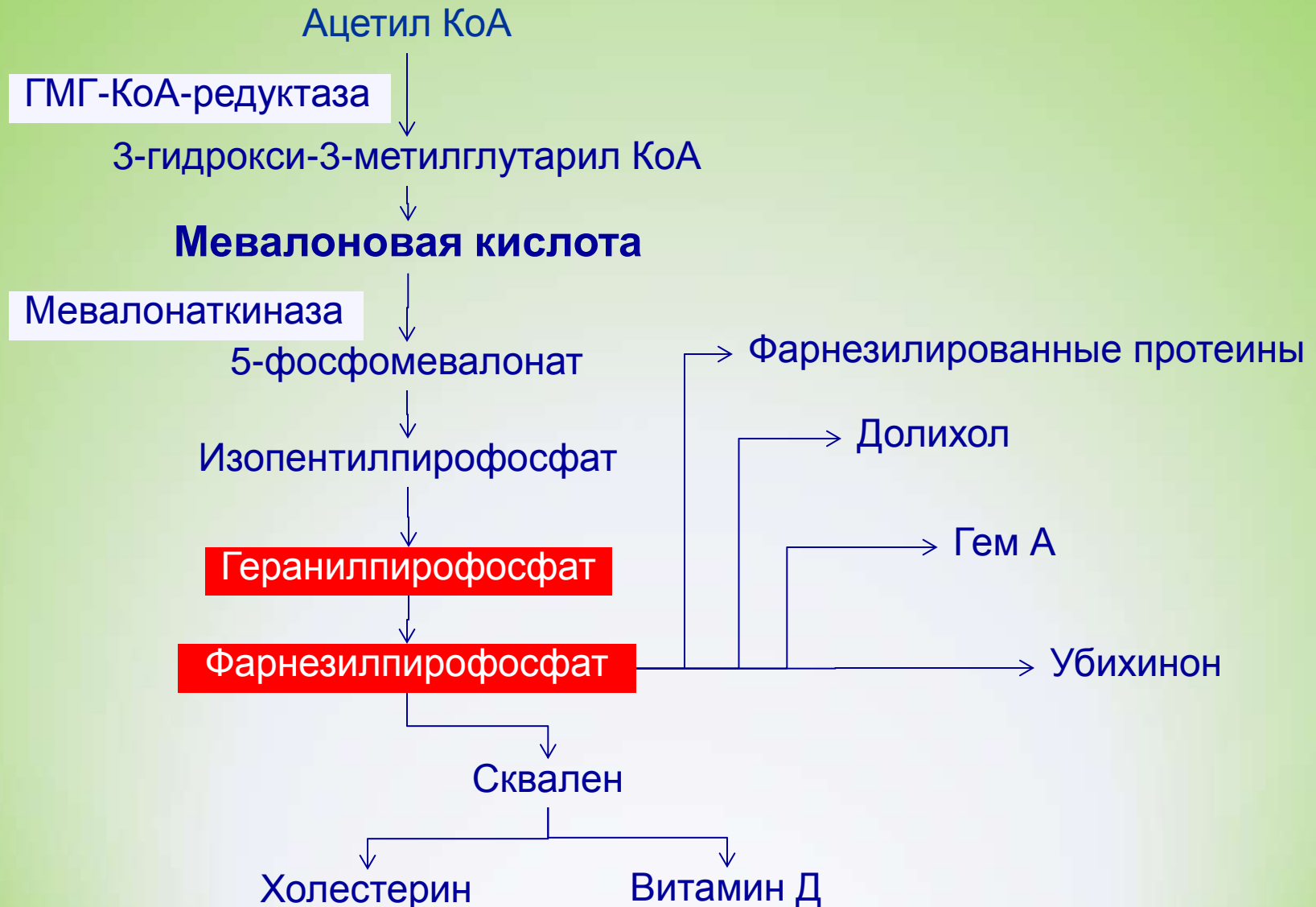
## I – sequestration hypothesis



## II – pyrin inflammasome hypothesis

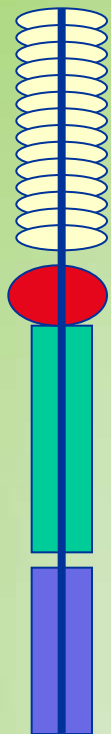


# Метаболизм мевалоновой кислоты



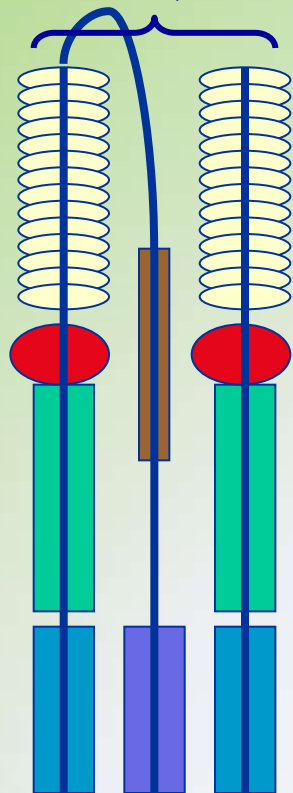
# Внутриклеточные NOD-подобные рецепторы

NOD 1,2



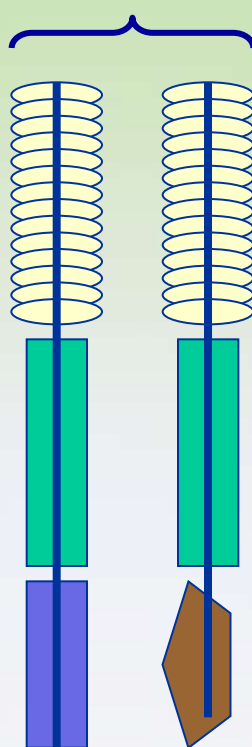
Болезнь  
Крона  
с.Блау

NALP 1, 2-14



ПБ  
Криопиринопатии

IPAF NAIP



Подверженность  
легионеллезу  
Мышечные атрофии

CIITA



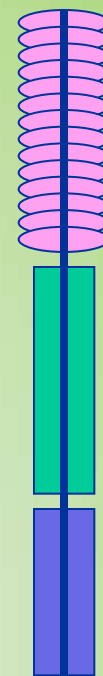
HLA II

R-белок

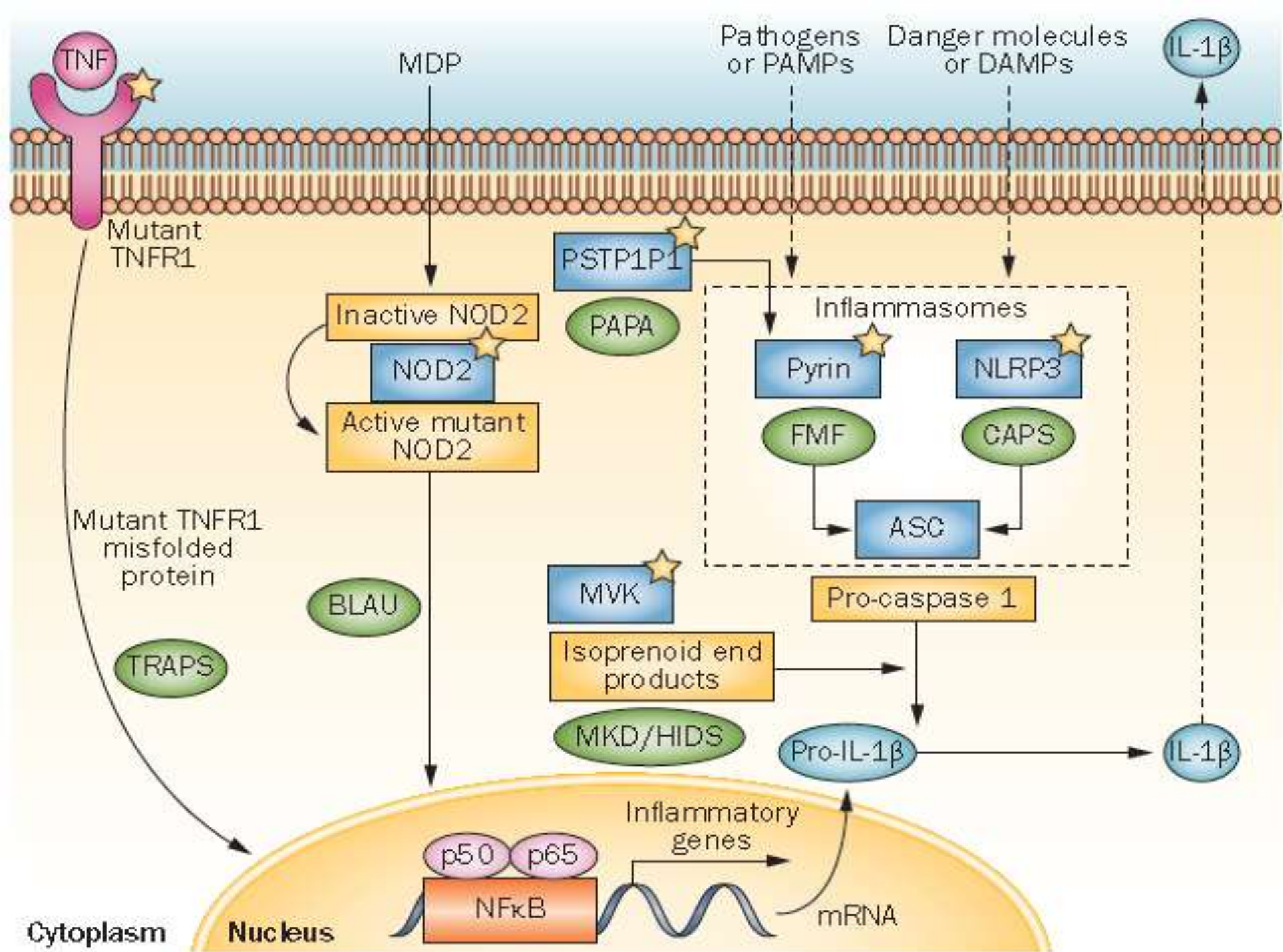


MAPK

APAF



Каспазы  
апоптоза



# Патогенетическая классификация аутовоспалительных заболеваний и синдромов

1. Нарушения регуляции секреции ИЛ-1 $\beta$ 
  - Семейные периодические лихорадки
    - периодическая болезнь, криопиринопатии, гипериммуноглобулинемия D, синдром Маджида, PAPA-синдром, дефицит антагониста рецептора к ИЛ-1
  - **Подагра/псевдоподагра, идиопатический легочный фиброз, пневмокониозы, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз**
2. Заболевания, связанные с активацией NF- $\kappa$ B
  - Синдром Блау, FCAS2
  - **Болезнь Крона, саркоидоз детей**
3. Расстройства конформации белков
  - TRAPS
  - **Болезнь Бехтерева**
4. Патология компонента
5. Нарушения передачи цитокинового сигнала
6. Нарушения функции макрофагов

## Диагностический индекс =

$$\begin{aligned} & - (0,067 \times \text{возраст начала}) + (1,494 \times \text{абдоминалгии}) \\ & - (1,504 \times \text{афтозный стоматит}) + (1,958 \times \text{торакалгии}) \\ & + (0,901 \times \text{диарея}) + (1,503 \times \text{случаи заболевания в семье}) \end{aligned}$$

1. Возраст начала в мес.
2. Абдоминалгии: 0 – никогда  
2 – периодически или часто  
3 – постоянно
3. Афтозный стоматит: 0 – никогда  
1 – периодически или часто  
2 – постоянно
4. Торакалгии: 0 – отсутствуют  
1 – имеются
5. Диарея: 0 – никогда  
1 – очень редко  
2 – иногда  
3 – часто
6. Случаи заболевания в семье: 0 – отсутствуют  
1 – имеются

# Пациент с периодической лихорадкой

Диагностический индекс

> 1,32

< 1,32

Средиземноморское происхождение и критерии ПБ

да

**MEFV**

нет

спленомегалия

да

**MVK**

нет

Длительность приступа

< 3 дней

3-6 дней

Рвота

нет

да

$\geq 7$  дн.

**TNFRSF1A**

Симптомы сохраняются

Наблюдение 6-12 мес

Выздоровление или улучшение

Наблюдение 6-12 мес

Если генетический тест отрицательный



# Показания к диагностике периодической болезни (ПБ)

Неясная лихорадка в сочетании с повышением «С»-реактивного белка

Диагностические критерии ПБ  
(приступы длительностью менее 3 дней)

## Выяснить наличие

любых кожных элементов, кроме рожеподобной эритемы  
язв ротовой полости, псориаза, панникулита  
экссудативного фарингита во время приступов

Проведение молекулярно-генетического исследования для исключения мутаций MEFV

2 экзон: Glu167Asp, Thr267Ile, Glu148Gln

3 экзон: Pro369Ser

5 экзон: Phe479Leu

9 экзон: Ile597Thr

10 экзон: Met694Val, Met694Ile, Met680Ile, Val726Ala, Ala744Ser, Arg761His

# Показания к назначению колхицина у больных ПБ в зависимости от результатов молекулярно-генетического исследования

## Гомозиготное носительство

Болезнь подтверждена, обследование родителей нецелесообразно

## Компаунд-гетерозиготное носительство

Уточнить, располагаются ли мутации на разных хромосомах

## Носительство 1 патогенной и 1 неопределенной мутаций

Уточнить, располагаются ли мутации на разных хромосомах

Уточнить, повышена ли концентрация в крови «С»-реактивного белка или SAA

## Носительство 2 неопределенных и 1 патогенной мутации

Исключить другие аутовоспалительные заболевания

Уточнить, повышена ли концентрация в крови «С»-реактивного белка или SAA во время и между приступами

# Дифференциальный диагноз аутовоспалительных заболеваний у детей с неясной лихорадкой

1. Исключить инфекции, злокачественные новообразования, РФАРА-синдром
2. Составить схему родословной
3. Оценить критерии
  - ПБ (приступы длительностью 6-72 часа, серозит, рожеподобная эритема)
  - NIDS (приступы длительностью 3-6 дней, сыпь, рвота, диарея, лимфаденопатия)
  - TRAPS (продолжительные приступы, мышечные и глазные симптомы, мигрирующая сыпь)
  - Криопиринопатии (крапивница, тугоухость, симптомы поражения ЦНС)
4. Оценить критерии аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с пиогенным остеомиелитом, псориазом, панникулитом. Оценить критерии болезни Бехчета, ювенильного хронического артрита и других полигенных аутовоспалительных заболеваний

# Лечение больных семейными периодическими лихорадками

