

RARUS

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

ЖУРНАЛ ОБ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В РОССИИ



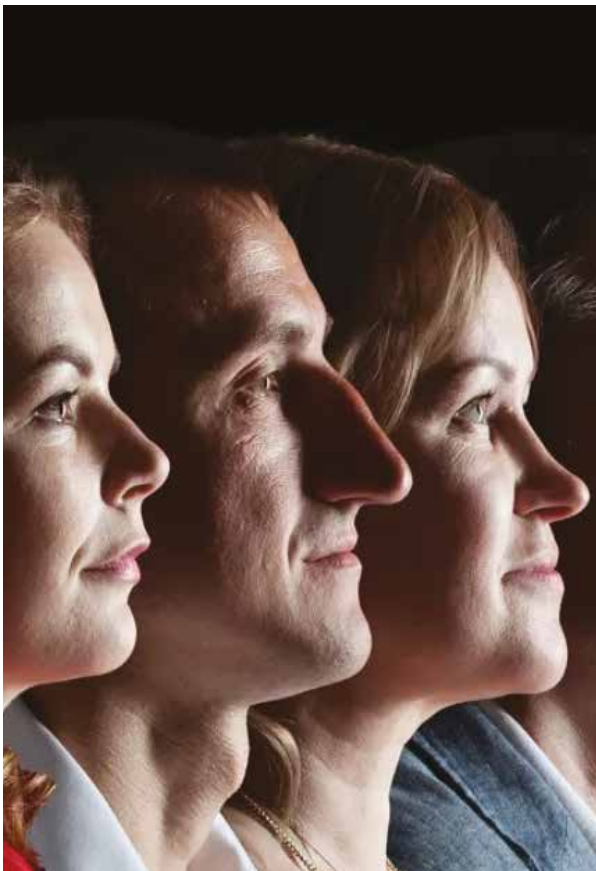
АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ЭТО УЛЬТРАРЕДКИЕ БОЛЕЗНИ, ПРИ КОТОРЫХ ПРОИСХОДИТ СВОЙ ВРОЖДЕННОЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА. ЧАСТО ПРИХОДИТСЯ ДОЛГО ИСКАТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ, НО КОГДА ОН УСТАНОВЛЕН, УНЫВАТЬ НЕ СТОИТ: ЗАБОЛЕВАНИЯ ИМЕЮТ ЛЕЧЕНИЕ

**ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Аутовоспалительные заболевания (АВЗ).	7
Причины развития аутовоспалительных заболеваний.	7
Насколько часто встречаются АВЗ	9
Гены и генетика	9
Что такое аутосомно-доминантное наследование?	10
Что такое аутосомно-рецессивное наследование?	12
Диагностика аутовоспалительных заболеваний.	14
Клинические проявления болезней.	16
Периодическая болезнь, «армянская болезнь»	16
Клинические проявления болезней, связанных с мутациями в гене NLRP3	18
Синдром TRAPS – периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли.	20
Синдром гипериммуноглобулинемии D	21
Лабораторная диагностика.	22
Медико-генетическое консультирование	23
Лечение	24
Ингибиторы ИЛ-1 β	24
Лечение периодической болезни.	24
Где можно пройти диагностику	25
Центры лечения аутовоспалительных заболеваний	25
Образ жизни	26
Организации, которые помогают семьям	27
Полезные ссылки	27



ВВЕДЕНИЕ

Дорогие друзья!

В этой брошюре вы найдете ответы на часто задаваемые вопросы по очень редким болезням человека — аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ). Долгое время для терапии этих болезней могли предложить только симптоматическое лечение, но сейчас появились новые подходы к лечению, так как стало больше известно о том, как возникают такие заболевания.

Самой известной болезнью из этой группы является семейная средиземноморская лихорадка, но даже ее диагноз не всегда удается поставить быстро и точно.

Также в России диагностированы пациенты с другими ультраредкими аутовоспалительными заболеваниями (семей-

ная холодовая крапивница, синдром Макла — Уэллса, NOMID-синдром), гипериммуноглобулинемией D (дефицит мевалонаткиназы), TRAPS (синдром, обусловленный мутацией гена рецептора к фактору некроза опухоли [ФНО]-α).

Далеко не всегда врачи знают про эту патологию, и пациенты могут долгое время наблюдаться с другими диагнозами и не получать необходимого лечения.

Пациентам с редкими заболеваниями очень сложно найти врача, понять, кто и как их должен наблюдать, и нередко возникают серьезные проблемы с получением современной терапии. В связи с наследственным характером этих болезней в семье может страдать несколько поколений.

Некоторым сложно обсуждать свое генетическое заболевание, и из-за этого люди теряют взаимопонимание с родственниками. Надеемся, что эта брошюра поможет всем, кто столкнулся с болезнью, стать увереннее и потом задать вопросы своим лечащим врачам. Некоторые из вопросов стоит подготовить для врача-генетика, поскольку заболевание является наследственным. Конечно, будут вопросы, которые можно задавать представителям общественных организаций. В них работают такие же, как вы, пациенты и их родные, которые уже прошли путь от установления диагноза до получения лечения. Они поддержат вас в трудный момент, когда вы только узнали о диагнозе.

Прежде всего не волнуйтесь.

Второе — полезно узнать о своем заболевании как можно больше. Мы надеемся, что эта брошюра станет вашим путеводителем на первом этапе. Но не забывайте: любой человек — особенный, и к каждому нужен индивидуальный подход. Только взаимодействуя со своим врачом, вы сможете определить правильное направление действий.

Помните высказывание? «Нас трое — больной, болезнь и врач, и победит тот, с кем больной». Именно вместе с врачом можно победить заболевание. А если рядом еще общественные организации — битва обязательно будет выиграна!

Пациентам с редкими заболеваниями очень сложно найти врача, и нередко возникают серьезные проблемы с получением современной терапии

Далеко не всегда врачи знают про эту патологию, и пациенты могут долгое время наблюдаться с другими диагнозами и не получать необходимого лечения

В семье может страдать несколько поколений



АВЗ – это заболевания, при которых происходит нарушение врожденной системы иммунитета, и воспалительная реакция возникает сама по себе, а не в ответ на попадание возбудителей в организм



Ежегодно описывают новые болезни и синдромы, а также новые гены, ответственные за их развитие

Аутовоспалительные заболевания

Известно около 30 аутовоспалительных заболеваний, и их перечень постоянно пополняется. Ежегодно описывают новые болезни и синдромы, а также новые гены, ответственные за их развитие.

Аутовоспалительные заболевания – сравнительно новая группа. Так, например, ген семейной средиземноморской лихорадки (MEFV) был идентифицирован в 1997 году, всего 23 года назад. Даже термин «аутовоспалительные заболевания» появился в конце XX века – его предложил в 1999 году доктор Ден Кастнер. Но известно про эти болезни было давно. Первые упоминания симптомов семейной средиземноморской лихорадки встречаются в античных документах. Так, во II в.н.э. древнеримский медик и философ Гален связал циклические лихорадки с разными фазами Луны.

По своим проявлениям АВЗ могут напоминать известные аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и т.д. Но причина АВЗ несколько другая.

Причины развития аутовоспалительных заболеваний

Причинами АВЗ является нарушение иммунной системы, поэтому иногда болезни относят даже к группе иммунодефицитов. Только при них происходит сбой особой системы иммунитета, самой древней в нашем организме и называемой еще врожденным иммунитетом. Эта система является первым этапом борьбы с инфекционными агентами. Противостояние начинается с воспалительного процесса, который подразумевает запуск механизмов для «привлечения» особых клеток (например, макрофагов), которые уничтожают возбудителей инфекции.

Если этого недостаточно для уничтожения возбудителей инфекции, подключается приобретенная иммунная система, которая «изучает» возбудителя инфекции, а затем вырабатывает антитела, специфич-



Во II в.н.э. древнеримский медик и философ Гален связал циклические лихорадки с разными фазами Луны

Ген семейной средиземноморской лихорадки (MEFV) идентифицирован в 1997 году



 Клетки макрофаги



Проявления напоминают реакцию организма на инфекцию: острое начало, лихорадка, сыпь, отечность суставов, боль, слабость, быстрая утомляемость

Причины сбоя при многих АВЗ связаны с мутациями в генах, которые участвуют в реакциях воспаления

ческие к данному возбудителю. Антитела связываются с патогенными микроорганизмами и образуют комплексы, которые затем уничтожаются. В отличие от врожденной приобретенная система «запоминает» патогенный микроорганизм и может крайне быстро производить специфические к нему антитела благодаря «иммунной памяти», если этот патоген снова проникает в организм.

АВЗ — это заболевания, при которых происходит нарушение врожденной системы иммунитета и воспалительная реакция возникает сама по себе, а не в ответ на попадание возбудителей в организм. В результате проявления заболевания напоминают реакцию организма на инфекцию: острое начало, лихорадка, сыпь, отечность суставов, боль, слабость, быстрая утомляемость.

Причины сбоя при многих АВЗ уже известны, они связаны с мутациями в генах, которые участвуют в реакциях воспаления. Но есть случаи, при которых врачи не могут найти причину болезни. Вероятно, что еще будут открыты новые гены и формы АВЗ.

На сегодня известно, что ключевой молекулой запуска процесса воспаления является интерлейкин-1, бета (IL-1 β). Это сигнальная молекула сообщает иммунным клеткам о необходимости переместиться на участок, где обнаружены патогенные микроорганизмы.

Именно с высоким уровнем IL-1 связаны повышение температуры, головная боль, отечность и боли в суставах, а также повреждение тканей различных органов.

Насколько часто встречаются АВЗ

АВЗ — очень редкие болезни, некоторые формы описаны всего у нескольких сотен пациентов в мире. Частоту многих форм оценивают как 1–2 случая на 1 000 000 новорожденных, так что эти заболевания можно также назвать ультраредкими.

Единственным исключением является периодическая болезнь. У народов, проживающих в бассейне Средиземного моря, — армян, евреев-сефардов и реже арабов, турков — ее носителями является каждый пятый-десятый житель. Частота заболевания в этих странах крайне высокая и составляет 1–3 случая на 1000 новорожденных.

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

Гены и генетика

Гены расположены в структурах, называемых хромосомами. Хромосомы передаются от родителей — 23 от матери и 23 от отца. Таким образом, 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 от каждого из родителей.

Хромосомы, а значит, и гены, состоят из химического соединения, называемого ДНК. Иногда в одной копии гена возникает изменение



У народов в бассейне Средиземного моря — армян, евреев-сефардов и реже арабов, турков — носителями периодической болезни является каждый пятый-десятый житель

Аутосомные заболевания ультраредки: многие формы встречаются с частотой 1–2 случая на 1 000 000 новорожденных

Некоторые аутосомно-доминантные генетические заболевания проявляются сразу после рождения. Другие могут проявиться только во взрослом возрасте

Некоторые заболевания передаются в семье из поколения в поколение по доминантному типу: человек наследует одну нормальную и одну измененную копию гена, но измененная копия доминирует, подавляет

Иногда оба родителя здоровы, но в яйцеклетке или сперматозоиде возникла новая мутация, и так появился первый больной ребенок в семье

(мутация), которое нарушает нормальную работу гена. Такая мутация может привести к развитию генетического (наследственного) заболевания, так как измененный ген не передает нужную информацию для организма.

Поврежденный ген нельзя исправить — он остается измененным на всю жизнь.

Что такое аутосомно-доминантное наследование?

Некоторые заболевания передаются в семье из поколения в поколение по доминантному типу. Это означает, что человек наследует одну нормальную и одну измененную копию гена. Однако измененная копия доминирует, подавляет нормальную копию. В результате развивается генетическое заболевание.

От того, какую информацию должен был передать организму ген, оказавшийся измененным, зависят проявления заболевания.

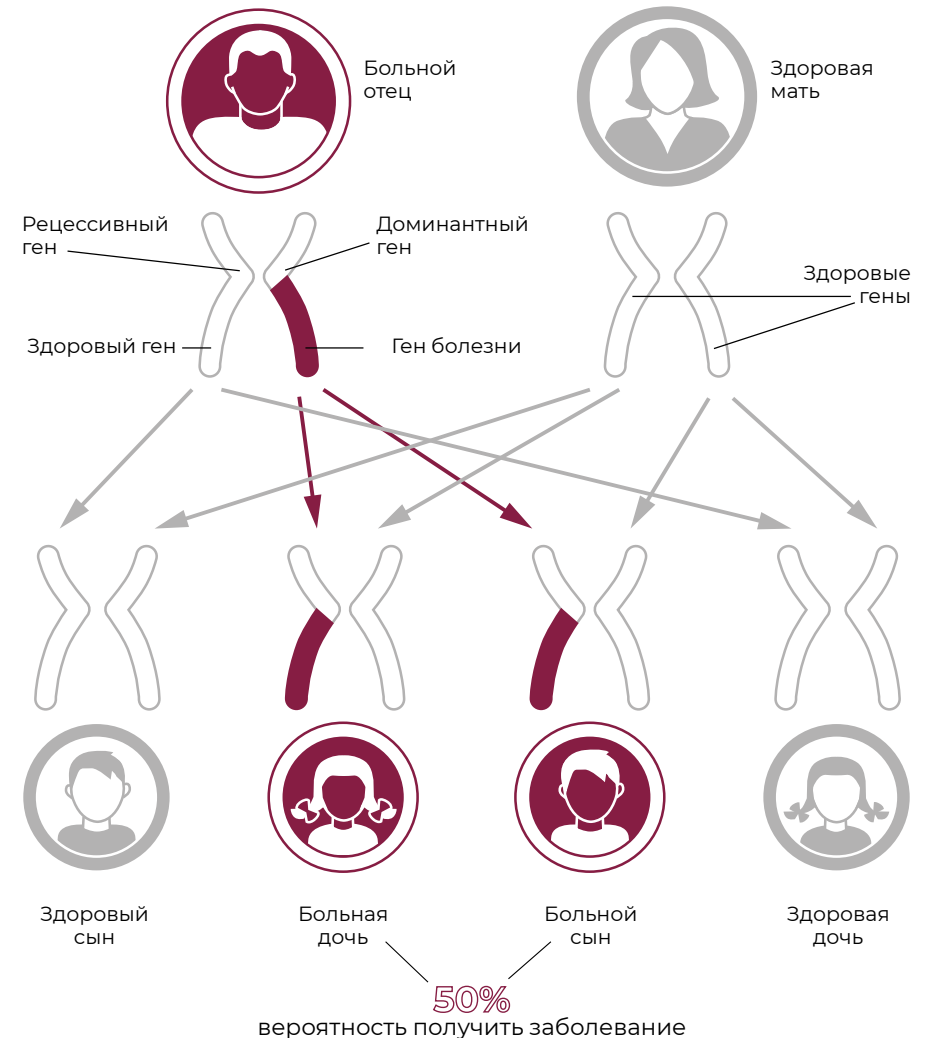
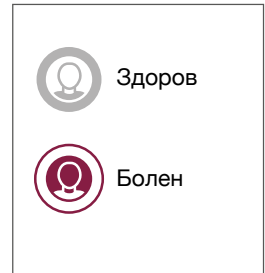
Чтобы появилось аутосомно-рецессивное наследование, человек должен унаследовать две копии измененного гена — по одной от каждого из здоровых родителей

Поздняя манифестация. Некоторые аутосомно-доминантные генетические заболевания проявляются сразу после рождения. Другие могут обозначить себя только во взрослом возрасте — такие заболевания называют заболеваниями с поздним началом, или с поздней манифестацией.

Первый больной. Иногда пациент с доминантным заболеванием оказывается первым больным в семье. Это может объясняться тем, что в сперматозоиде или яйцеклетке, из которых развился данный ребенок, произошла новая мутация (изменение) в гене, впервые в поколениях семьи. Если такое происходит, то родители здоровы. В этом случае вероятность рождения другого ребенка с таким же заболеванием у этих же родителей очень мала. Однако вопрос обязательно следует обсудить с врачом.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Один из родителей болен или мутация происходит в сперматозоиде/яйцеклетке впервые. В результате человек может унаследовать одну нормальную и одну измененную копию гена. Если доминирует измененный ген, то ребенок будет болен



Не скрывайте болезнь от родственников. Информация поможет принять решение об обследовании, что особенно важно для тех, у кого есть или планируются дети

При аутосомно-рецессивном наследовании оба родители здоровы, но носят мутации в одном и том же гене. Один из четырех детей имеет шанс унаследовать измененную копию от обоих родителей — и тогда он окажется больным

Если человек наследует только одну измененную копию гена, он является носителем: у носителей не проявятся признаки заболевания, поскольку нормальная копия гена компенсирует функцию измененной

А вот больной ребенок — как сын, так и дочь, у которых появился измененный ген, — в будущем может передать его своим детям.

Вариабельная экспрессивность. Некоторые доминантные наследственные заболевания могут проявляться у разных членов семьи очень по-разному. Это называется вариабельной экспрессивностью. На самом деле доминантное заболевание присутствует в каждом поколении, но у некоторых проявления заболевания настолько незначительны, что люди считают себя здоровыми. Они могут даже не знать о его наличии. Примерами являются и некоторые аутовоспалительные болезни, например синдром Макла — Уэллса, синдром TRAPS.

Если у кого-либо в семье есть доминантное заболевание, вы, возможно, будете обсуждать ситуацию с другими членами семьи. Информация о болезни полезна вашим родным для решения вопроса об обследовании, особенно у тех, у кого уже есть или планируются дети.

Что такое аутосомно-рецессивное наследование?

Чтобы развилось аутосомно-рецессивное заболевание, человек должен унаследовать две копии измененного гена — по одной от каждого из родителей (шанс — 25%).

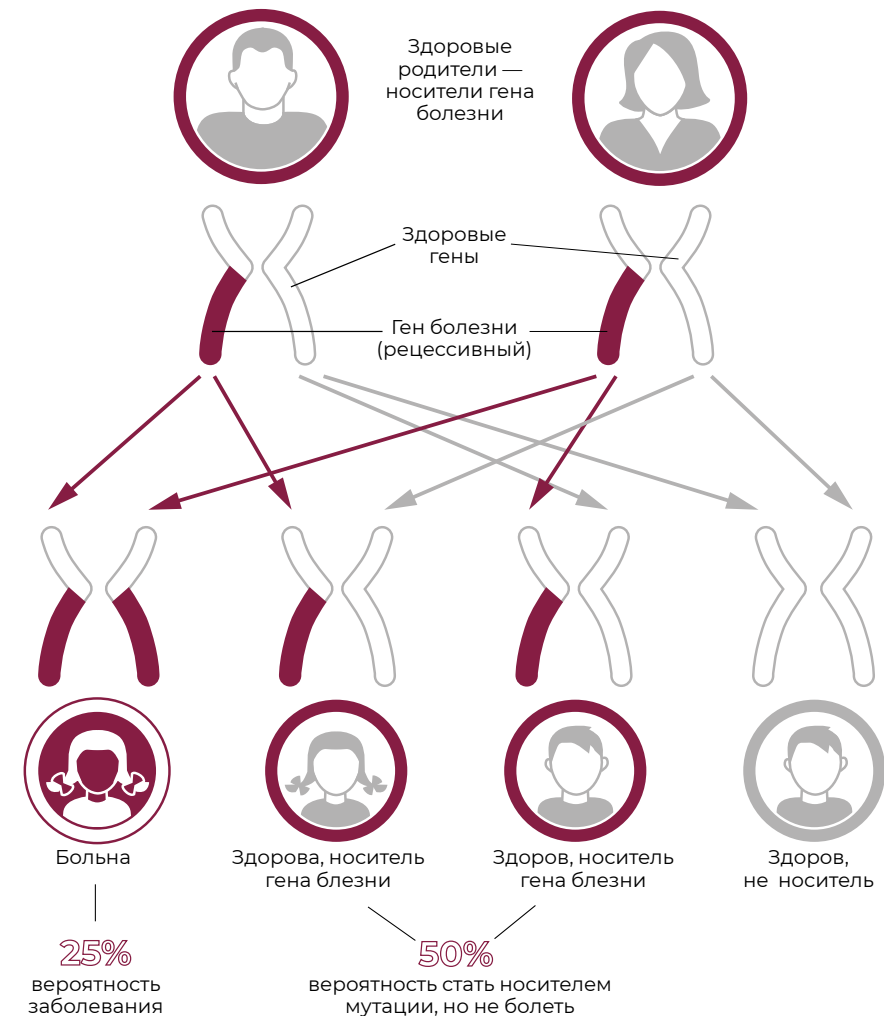
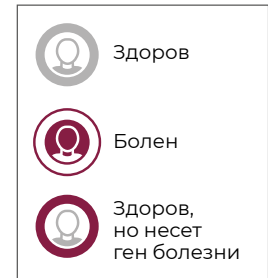
Если человек наследует только одну копию, он является носителем (шанс — 50%). У носителей не проявятся признаки заболевания, поскольку нормальная копия гена компенсирует функцию измененной.

Примерами аутосомно-рецессивных заболеваний являются семейная средиземноморская лихорадка, гипер-IgD/дефицит мевалонаткиназы.

Если оба родителя являются носителями измененной копии одного и того же гена, они могут передать своему ребенку как нормальную копию, так и измененную. Это происходит случайным образом. Таким образом, каждый ребенок у родителей, которые являются но-

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ

Аутосомное наследование — это наследование признаков, которые расположены в неполовых хромосомах — аутосомах. При аутосомно-рецессивном типе наследования оба родителя здоровы, но являются носителями мутации. Болезнь возникнет у человека, если он получит два одинаковых рецессивных гена — от обоих родителей.





Из-за схожести симптомов с другими болезнями для точной диагностики может потребоваться несколько лабораторных и инструментальных обследований, чтобы врач-специалист исключил другие патологии



сителями мутаций в одном и том же гене, имеет шанс, оцениваемый в 25% (1 из 4), унаследовать измененную копию гена от обоих родителей и, следовательно, оказаться больным. В то же самое время это означает, что существует шанс, оцениваемый в 75% (3 из 4), что ребенок не будет болен данным заболеванием. Оценка вероятности (25% или 75%) — одна и та же для каждой новой беременности и одинакова для мальчиков и девочек.

Диагностика аутовоспалительных заболеваний

Диагностика АВЗ — сложный процесс. Это связано с редкостью данных заболеваний, поскольку такие симптомы встречаются и при многих других болезнях. Следовательно, для точной диагностики может потребоваться несколько лабораторных и инструментальных обследований, чтобы врач-специалист исключил другие сходные по клинике патологии. У выходцев из Средиземноморья и Кавказа с непродолжительными приступами лихорадки (менее трех дней) в первую очередь исключают периодическую болезнь.

Для оценки риска семейных периодических лихорадок предложен специальный «индекс», автоматизированный расчет которого предлагается на сайте Eurofever Project и приведен в **табл. 1**.

Диагноз ставят на основании истории заболевания, клинических симптомов, лабораторных признаков и результатов дополнительного инструментального обследования

Таблица 1. Диагностический индекс для расчета риска семейных периодических лихорадок¹

Абдоминалгии	0 — никогда
	2 — периодически или часто
	3 — постоянно
Афтозный стоматит	0 — никогда
	1 — периодически или часто
	2 — постоянно
Торакалгии	0 — отсутствуют
	1 — имеются
Диарея	0 — никогда
	1 — очень редко
	2 — иногда
	3 — часто
Случаи заболевания в семье	0 — отсутствуют
	1 — имеются

По формуле можно рассчитать вероятность диагноза АВЗ (диагностический индекс = $(0,067 \times \text{возраст начала в месяцах}) + (1,494 \times \text{абдоминалгии}) - (1,504 \times \text{афтозный стоматит}) + (1,958 \times \text{торакалгии}) + (0,901 \times \text{диарея}) + (1,503 \times \text{случаи заболевания в семье})$). Если диагностический индекс больше 1,32, то вероятность диагноза АВЗ довольно высока.

¹Gattorno M., Sormani M., D'Osualdo A., et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthr Rheum* 2008; 58 (6).1823

Дифференциальная диагностика АВЗ проводится с инфекционными, онкогематологическими, ревматологическими и другими схожими по симптомам заболеваниями. Диагноз ставят на основании истории заболевания, клинических симптомов, лабораторных признаков и результатов дополнительного инструментального обследования (офтальмологическое — осмотр на щелевой лампе, рентгенологическое, сурдологическое — исследование слуха, анализ спинномозговой жидкости при необходимости).

Лабораторное обследование включает определение уровня острофазовых маркеров заболевания: СОЭ, С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А (SAA), которые существенно повышены. Важны также учет семейного анамнеза и наличие похожей симптоматики у родственников.

Клинические проявления болезней

Периодическая болезнь, «армянская болезнь»

В шестом эпизоде пятого сезона телесериала «Доктор Хаус» пациенты, отец и дочь, едва не умерли из-за семейной средиземноморской лихорадки, вызвавшей сомнамбулизм. Иногда поставить диагноз этого заболевания очень сложно и диагностическая «одиссея» может длиться годами.

Периодическая болезнь (ПБ) более известна в англоязычной литературе под названием «средиземноморская лихорадка» и является древнейшим заболеванием. В основном встречается у народов средиземноморского бассейна (армяне, евреи и арабы), поэтому оно часто и в многонациональной России.

Первые наблюдения ПБ описаны еще на закате Средневековья. В 1629 году Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые две недели, позже ежемесячно, один раз в три месяца, один раз в полгода.

Как отдельное заболевание ПБ была выделена только в середине XX столетия. В 1948 году Н. Reimann на основании шести наблюдений объединил общим термином «периодическая болезнь» ряд синдромов. В нашей стране исследованиями заболевания занимались О. М. Виноградова (1964, 1973), В. А. Аствацатрян. После открытия гена MEFV, мутации которого приводят к развитию клинических проявлений ПБ, были сформулированы окончательные критерии ПБ.

Если не лечить периодическую болезнь, то примерно у 6–8 из 10 пациентов развивается амилоидоз. При нем наблюдается накопление белка в почках, известное как амилоид, что может привести к отказу почек

Классическими признаками приступа «периодической болезни» являются:

- ▶ короткие эпизоды лихорадки (24–48 ч) до 39–40 °С в сочетании с выраженными болями в животе. Боли возможны настолько сильные, что врачи нередко ошибочно принимают их за проявление острого аппендицита, проводят операцию, но диагноз аппендицита не подтверждается;
- ▶ лихорадку могут сопровождать умеренные боли в животе, тошнота, рвота;
- ▶ во время приступа возможно воспаление суставов — чаще коленного (артрит) и возникновение рожеподобных высыпаний на коже (чаще на голенях), воспаление мошонки.

Такие приступы могут возникать довольно часто — до 12 раз в год и более. Болезнь проявляется преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у мужчин, и характеризуется хроническим течением с обострениями и ремиссиями, возникающими от разнообразных причин и через различные сроки.

Между приступами болезненные проявления отсутствуют, а во время приступа многие пациенты сохраняют работоспособность. Приступы продолжаются от 12 часов до трех суток, а затем проходят. Продолжительность межприступного периода у одного и того же пациента составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, хотя иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1–3 дня, но при этом возможны и длительные ремиссии до нескольких лет.

Характерный признак болезни, имеющий диагностическое значение, — схожесть приступов. Пациенту, как правило, без труда удастся отличить боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза.

Если не лечить болезнь, то примерно у 6–8 из 10 пациентов с ПБ развивается амилоидоз — заболевание, при котором наблюдается накопление белка в почках, известное как амилоид. Он способен привести к отказу почек.

В целом у периодической болезни нет специфических симптомов. Она способна скрываться под масками разных заболеваний. Пациенты могут долго и ошибочно наблюдаться у разных специалистов — хирургов, гастроэнтерологов, лоров, урологов



Амилоидоз — нарушение белкового обмена, сопровождающееся отложением в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса — амилоида

Приступы могут возникать довольно часто – до 12 раз в год и более

В целом у периодической болезни нет специфических симптомов. Она способна скрываться под масками разных заболеваний, и пациенты могут длительное время ошибочно наблюдаться у разных специалистов – хирургов, гастроэнтерологов, ЛОР-врачей, урологов, пока не будет поставлен истинный диагноз. Как правило, он выставляется достаточно поздно, нередко спустя десятилетия, когда уже развился амилоидоз почек и человеку требуется трансплантация почек.

Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается при мутациях 10-го экзона: М694V, М680I, М694I. Пациенты достоверно чаще страдают артритами, кожными проявлениями.

Описаны примеры, когда пациенты, являясь гомозиготами (унаследовавшие две копии дефектного гена) по легким мутациям, могут не иметь клинических или лабораторных проявлений заболевания, равно как и гетерозиготное носительство «высокопатогенной», тяжелой мутации может сопровождаться клинической картиной ПБ.

Клинические проявления болезней, связанных с мутациями в гене NLRP3

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) (англ. Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)) – редкие (орфанные) наследственные моногенные аутовоспалительные заболевания, включающие в себя три клинических варианта:

- ▶ семейный холодовой аутовоспалительный синдром (англ. Familial Cold Autoinflammation Syndrome (FCAS));
- ▶ синдром Макла – Уэллса (англ. Muckle – Wells syndrome (MWS));
- ▶ синдром CINCA/NOMID – хронический младенческий кожно-суставно-неврологический синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (англ. Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID)).

Возможно, что не все случаи КАПС диагностированы и частота этих болезней гораздо выше



Проявляются непрерывной или периодической лихорадкой, сыпью, нейросенсорной тугоухостью, поражением суставов, нервной системы и других органов различной степени выраженности и осложняющейся АА-амилоидозом.

Все три заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена NLRP3, который кодирует белок криопирин. Изменения данного гена приводят к непрерывному образованию IL-1 и, как следствие, обостренной воспалительной реакции, влияющей на весь организм. Эти заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Возможно, что отдельные случаи КАПС не диагностированы и частота этих болезней гораздо выше.

Тяжесть и частота возникновения симптомов отличаются для каждого из трех указанных заболеваний. FCAS считается наиболее легкой формой заболевания и не связан с хроническим воспалением. Наиболее тяжелой формой заболевания является мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста – NOMID/CINCA.

К типичным симптомам КАПС относятся сыпь, напоминающая крапивницу, чувство усталости, головная боль, повышение температуры, боль и отечность суставов, покраснение глаз. Проявление симптомов может быть спровоцировано холодом или изменением температуры, стрессом и физической нагрузкой.

Для наиболее тяжелых форм КАПС характерны другие симптомы, в том числе нарушение слуха или поражение мозга.



Проявление симптомов могут спровоцировать холод или изменение температуры, стресс и физическая нагрузка

К типичным симптомам КАПС относятся сыпь, напоминающая крапивницу, чувство усталости, головная боль, повышение температуры, боль и отечность суставов, покраснение глаз



Синдром TRAPS – Периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли

TRAPS — крайне редкое аутовоспалительное заболевание, которое обычно начинается в возрасте до четырех лет. Согласно оценкам, частота TRAPS — 1 на 1 000 000 новорожденных. Данное заболевание характерно в основном для европейцев, однако все чаще встречается и в других этнических группах. В литературе описано около 1000 случаев такой болезни.

При TRAPS наблюдается активация врожденного иммунитета из-за изменений в гене, который кодирует белок, известный как рецептор фактора некроза опухоли, участвующий в воспалительной реакции.



Обострения TRAPS чаще всего длятся около трех недель

Это заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. В большинстве случаев мутации, вызывающие TRAPS, возникают спонтанно, поэтому у родителей в крови изменений может не наблюдаться.

Как и другие АВЗ, TRAPS протекает волнообразно, при обострениях наблюдаются стойкая лихорадка, боль в животе и (или) груди, тошнота, рвота, диарея или запор, болезненная, часто мигрирующая сыпь красного цвета в верхней части тела и (или) на руках/ногах, опухание глаз (периорбитальный отек) и (или) конъюнктивит, боль в суставах и мышцах, часто в области появления сыпи.

Со временем интенсивность приступов снижается, у отдельных пациентов наблюдаются длительные интервалы между ними или менее частые/сильные приступы во взрослом возрасте.

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

Примерно у трех из 20 человек TRAPS может приводить к амилоидозу и тяжелой патологии почек.

TRAPS – крайне редкое аутовоспалительное заболевание, которое обычно начинается в возрасте до 4 лет.

Характерно для европейцев, однако все чаще встречается и в других этнических группах

В большинстве случаев мутации TRAPS возникают спонтанно, поэтому у родителей в крови изменений может не наблюдаться

Синдром гипериммуноглобулинемии D

Синдром гипериммуноглобулинемии D (гипер-IgD-синдром) — еще одно заболевание, относящееся к АВЗ. Это весьма необычное заболевание, также известно как голландская лихорадка, так как впервые описано в голландской популяции, но сейчас присутствует повсеместно.

Патология связана с частичным снижением активности фермента мевалонаткиназы, что связано с мутациями в гене MVK, потому заболевание часто называют гипер-IgD/дефицит мевалонаткиназы (ДМК). Этот дефицит вызывает цепную реакцию, приводящую к избыточному образованию цитокинов, в основном IL-1 β

Пациенты с синдром гипер-IgD/ДМК имеют эпизоды, напоминающие таковые при ПБ, но длящиеся от пяти до семи суток. Во время этих эпизодов больные жалуются на боли в животе, высыпания на коже, артралгии. Часто увеличиваются лимфатические узлы, иногда возникает фарингит. У больных гипер-IgD/ДМК диагностируют выраженный абдоминальный синдром в сочетании с рвотой и диареей. После приступа пациенты, как правило, выглядят абсолютно здоровыми, и так до следующего эпизода.

Необычность этого заболевания заключается в том, что оно не связано с мутациями в генах иммунной системы, а относится к метаболическим. Мевалонаткиназа — это фермент, участвующий в биосинтезе холестерина. У большинства пациентов с синдромом гипер-IgD/ДМК наблюдается более высокое по сравнению со здоровыми людьми содержание в крови антитела иммуноглобулин D (IgD), от которого синдром получил свое название. Тем не менее в настоящее время известны другие заболевания, при которых иногда повышается содержание IgD, поэтому его измерение больше не рассматривается как наилучший метод подтверждения наличия синдрома.

На данный момент известно всего 200 случаев во всем мире, хотя существует вероятность наличия других случаев, которые не были диагностированы. Среди известных пациентов преобладают европейцы.

На данный момент известно 200 случаев синдрома гипериммуноглобулинемии D во всем мире, хотя существует вероятность наличия других случаев

После приступа пациенты обычно выглядят абсолютно здоровыми, и так до следующего эпизода

Для подтверждения диагноза исследуют гены, ответственные за АВЗ

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

У некоторых пациентов с синдромом гипер-IgD/ДМК иногда развивается амилоидоз почек.

Известны и другие очень редкие АВЗ:

- **Накао — Нишимура** (Nakajo — Nishimura) — рецидивирующая лихорадка с узелковой эритемоподобной сыпью, липомышечной дистрофией и контрактурой суставов;
- **JMP** — синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами;
- **CANDLE** — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой;
- **PAPA-синдром** — состояние, характеризующееся пиогенным стерильным артритом в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом;
- **Маджид-синдром (Majeed)** — хронический мультифокальный остеомиелит с дизэритропоэтической анемией;
- **DIRA** — дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1, синдром Блау.

Лабораторная диагностика

Для подтверждения диагноза исследуют гены, ответственные за АВЗ.

Обычно на первом этапе проводят поиск наиболее частых, распространенных мутаций. Например, при средиземноморской лихорадке высокоинформативен частичный анализ гена MEFV (исследование 10-го экзона), при КАПС — анализ 3-го и 4-го экзонов гена NLRP3. Если мутации не выявлены, то исследуют гены полностью.

Сейчас многие лаборатории располагают особыми генетическими (таргетными) панелями, которые включают все известные гены, ответственные за АВЗ. Такой анализ является более дорогостоящим и длительным, но дает возможность

Многие лаборатории располагают особыми генетическими панелями, таргетными панелями, которые включают все известные гены, ответственные за АВЗ. Такой анализ является более дорогостоящим и длительным, но позволяет проанализировать полную последовательность генов, мутации в которых приводят к АВЗ



проанализировать полную последовательность генов, мутации в которых приводят к АВЗ.



В очень редких случаях может потребоваться анализ всех известных генов человека — полное экзомное или геномное секвенирование. Эти тесты носят скорее научно-исследовательский характер и позволяют обнаружить в том числе и ранее не известные гены, изменения в которых являются причиной АВЗ.

Всем семьям с диагнозом АВЗ рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование

Всем семьям, в которых был установлен диагноз АВЗ, рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Врач-генетик разъяснит, как наследуется заболевание, даст рекомендации, кому из членов семьи необходимо также обследоваться, пояснит генетические риски.

В каждом регионе имеются медико-генетические консультации. Кроме того, врачи-генетики ведут прием в некоторых крупных стационарах, медицинских и научных центрах.

В России периодической болезнью чаще занимаются ревматологи

Жизнь после установления диагноза полна сложностей, сомнений и неопределенности, могут возникнуть страхи перед будущим и за близких, конфликты в семье

В лечении периодической болезни высокую эффективность показывает препарат «Колхицин». Он предупреждает приступы и позволяет проводить лечение и профилактику амилоидоза

Эффективность препарата при амилоидозе почек резко снижается на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжести склеротических изменений

Лечение

Данными заболеваниями в нашей стране занимаются в основном ревматологи. Они ставят диагноз, обязательно направляют на генетическое подтверждение и назначают терапию.

Ингибиторы ИЛ-1 β

В настоящее время имеется несколько препаратов, которые ингибируют ИЛ-1 β (блокаторы ИЛ-1). Эти препараты позволяют быстро и эффективно купировать воспаление, сыпь, лихорадку, боль и утомляемость при всех заболеваниях группы АВЗ.

Такое лечение эффективно улучшает глазные и неврологические расстройства. При некоторых условиях препараты могут снижать глухоту и контролировать амилоидоз.

Препаратов несколько, они имеют различный режим дозирования и способы введения. Эффективность терапии во многом зависит от сроков начала лечения и тяжести заболевания.

Лечение периодической болезни

Для лечения ПБ высокую эффективность показывает препарат «Колхицин», который позволяет не только предупреждать приступы болезни, но также проводить лечение и профилактику амилоидоза, что существенно улучшает прогноз.

По данным Клиники им. Е. М. Тареева, «Колхицин» эффективен даже у большинства больных с нефротическим синдромом, однако эффект наступает не сразу, спустя два-четыре года постоянного приема «Колхицина». Эффективность препарата при амилоидозе почек резко снижается на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжести склеротических изменений.

Указанные дозы обычно хорошо переносятся, в том числе при многолетнем приеме. Нередко развивающаяся в начале лечения диарея носит преходящий характер и, как правило, не требует полной отмены препарата. Приблизительно у 15–20% больных «Колхицин» оказывается изначально неэффективным.

Назначение ингибиторов ИЛ-1 рекомендовано пациентам, резистентным к лечению «Колхицином».

Где можно пройти диагностику

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»

✉ 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1.
 🌐 <https://www.fnkc.ru>

ФГБНУ «Медико-генетический центр им. академика Н. П. Бочкова»

✉ 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
 🌐 <https://med-gen.ru>

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

✉ Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.
 🌐 <http://nczd.ru/contact>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

✉ Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
 🌐 <https://gpmu.org>

Центры лечения аутовоспалительных заболеваний

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

✉ Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1.
 🌐 <http://nczd.ru/contact>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»

✉ Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1.
 🌐 <https://www.fnkc.ru>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

✉ Москва, Каширское ш., д. 34А
 🌐 <https://rheumatolog.su>

Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева

✉ Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, 5
 🌐 <https://sechenovclinic.ru>

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

✉ Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
 🌐 <https://gpmu.org>

Образ жизни

Жизнь человека, у которого диагностировано АВЗ, меняется не только для самого пациента и его семьи, но и для его друзей и близких.

Известно 200 случаев синдрома гипериммуноглобулинемии D во всем мире, хотя существует вероятность наличия других случаев

Жизнь после установления диагноза полна сложностей, сомнений и неопределенности. Многим пациентам и их родным может понадобиться консультация психолога, чтобы принять диагноз. Могут возникнуть страхи перед будущим, за близких, депрессия, и это рискованно из-за конфликтов в семье, поиска «виноватых».

Сложно дать какие-то рекомендации, главное — нужно понять, что заболевание имеет лечение, рядом есть врачи, общественные организации и фонды, готовые прийти на помощь.



Унывать не стоит, ведь такие болезни имеют лечение, рядом есть врачи, общественные организации и фонды, готовые прийти на помощь

Организации, которые помогают семьям с редкими заболеваниями

В России существуют пациентские организации, которые объединяют людей, страдающих редкими недугами, оказывают им информационную, психологическую и юридическую поддержку. Вы сможете найти информацию о них в сети Интернет.

Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний (ВООЗ)

Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний (ВООЗ) создано в 2012 году по инициативе пациентов, членов их семей и экспертов. Сегодня ВООЗ объединяет более 400 пациентов из 47 регионов РФ с 63 редкими заболеваниями. ВООЗ входит в международную организацию по редким болезням ERORDIS и Восточно-Европейскую ассоциацию по редким болезням.

<http://www.rare-diseases.ru>

Всероссийский союз пациентов (ВСП)

<https://vspru.ru>

Благотворительный фонд «Подсолнух»

<https://www.fondpodsolnuh.ru>

Полезные ссылки:

Журнал «RARUS: Редкие болезни в России»

<http://journal.rare-diseases.ru>

Orphanet — бесплатный интернет-ресурс, предоставляющий информацию о редких заболеваниях, клинических исследованиях, препаратах в Европе

www.orpha.net

Autoinflammatory Alliance — международный ресурс по аутовоспалительным заболеваниям

<http://www.nomidalliance.org>



ВООЗ QR



ВСП QR



Подсолнух QR

Если вам установили диагноз АВЗ

ШАГ 1: Собрать документы

а) Получить на руки выписку из медицинского учреждения со следующими данными:

- диагноз основного заболевания;
- назначение с указанием препарата по жизненным показаниям;
- указание объема и режима введения препарата;
- направление на МСЭ для установления группы инвалидности по месту жительства.

б) Обязательно наличие протоколов врачебных комиссий (проводятся по месту жительства и в федеральном учреждении).

ШАГ 2: Передать документы лечащему врачу

Передача пакета документов лечащему врачу, который составляет заявку на возможность предоставления лечения.

ШАГ 3: Обратиться в органы здравоохранения региона

Обратиться с приложением пакета документов в органы здравоохранения региона для решения вопроса о закупки препарата.

ШАГ 4: Обратиться в общественную организацию

Обратиться в общественную организацию, приложить письма в органы здравоохранения, медицинские документы с просьбой помочь в лекарственном обеспечении пациента.

ШАГ 5: Письмо в Минздрав РФ

Если вы получили отказ, то следует написать письмо в Министерство здравоохранения РФ, обсуждать дальнейшую тактику с юристом и представителями общественной организации.

Тщательно соберите пакет документов и обратитесь в органы здравоохранения региона, а в случае отказа – в Министерство здравоохранения РФ, к юристам

Чтобы облегчить этот путь, вы можете обратиться в общественную организацию, приложить письма в органы здравоохранения, медицинские документы с просьбой помочь в лекарственном обеспечении пациента

Горячая линия ВООЗ (общая):

8-800-201-06-01

Горячая линия для пациентов со средиземноморской лихорадкой и другими аутовоспалительными синдромами:

8-800-201-73-50


Горячая линия для пациентов с Амаврозом Лебера:

8-800-201-74-50

Группы в социальных сетях:

 <https://www.facebook.com/groups/308924616791974/?ref=share>



 <https://m.vk.com/club196599664>



При работе над брошюрой использованы источники:



http://rare-diseases.ru/images/Article/recessive_inheritance_russian.pdf
http://www.autoinflammatory.org/downloads/finalCAPSbrochure_web.pdf
http://www.autoinflammatory.org/downloads/finalCAPSbrochure_web.pdf

1. Амарян Г., Саркисян Т., Айрапетян А. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты / Методическое пособие. — Ер.: Медицинский комплекс «Арабкир». Институт здоровья детей и подростков, 2012.
2. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. № 2/2017. М., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
3. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология № 1/2013. М., ФГБУ «НИИР» РАМН.
4. Рамеев В. В., Козловская Л. В., Чегаева Т. В., Богданова М. В., Моисеев С. В. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению / Клиническая фармакология и терапия № 2018.2.
5. Костик М. М., Жогова О. В., Лагунова Н. В., Ивановский С. В., Колобова О. Л., Мельникова Л. Н. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (5): 371–380. doi: 10.15690/vsp.v17i5.195.

Библиотека «Академия редких болезней: от А до Я»



Всероссийское
общество
орфанных
заболеваний

Инициатор и издатель: **Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний**

Всероссийское общество редких (орфанных) заболеваний приступило к выпуску специальных брошюр, посвященных отдельным нозологиям. Их цель — в доступной форме рассказывать пациентам и врачам общей практики, узким специалистам, представителям законодательных и исполнительных органов власти, медицинским учебным учреждениям об особенностях редких болезней, их симптомах, диагностике, терапии, перспективных технологиях, о реабилитации пациентов и их образе жизни, о проблемах и вариантах их решения.

Вышли в свет

Болезнь Ниманна – Пика

Редкое генетическое заболевание, при котором белок NPC1 или NPC2 не выполняет своей функции, поэтому холестерин и липиды задерживаются и накапливаются в лизосомах и клетках

Мукополисахаридоз (МПС) II типа. Синдром Хантера: один на 100 тысяч

Синдром Хантера, или мукополисахаридоз II, — одна из самых частых форм мукополисахаридозов (МПС). В мире живет более 2000 пациентов с болезнью Хантера

Аутовоспалительные заболевания

Это ультраредкие болезни, при которых происходит сбой врожденной системы иммунитета. Часто приходится долго искать правильный диагноз, но, когда он установлен, унывать не стоит: заболевания имеют лечение

Готовятся к печати

Мастоцитоз

В большинстве случаев причина заболевания остается неизвестной, а симптомы появляются задолго до обращения к врачу. Каждый случай уникален и требует тщательной диагностики и грамотной терапевтической тактики

Фенилкетонурия

Эта болезнь требует от родителей и пациентов большого терпения и ежедневной ответственности. Но особая диета может стать новым образом жизни, а судьба принесет много ярких событий, и все мечты обязательно сбудутся

Наследственная дистрофия сетчатки в вопросах и ответах

Эти редкие болезни ведут к слобовидению. Но люди с такими заболеваниями могут достойно жить: существует много специального оборудования, компьютерных программ в гаджетах. Есть и правила, которые помогут правильно организовать пространство в доме

Детали от экспертов

Подробнее о диагностике, терапии и реабилитации орфанных заболеваний вы сможете узнать от экспертов, видеовыступления которых расположены на сайте «Академия редких болезней: от А до Я»



<https://rare-academy.ru>

Как получить

За печатными или электронными версиями брошюр и журнала «RARUS. Редкие болезни в России» вы можете обратиться по адресу: vooz@bk.ru