



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АУТОВОСПАЛЕНИЯ

Методическое пособие для родителей

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АУТОВОСПАЛЕНИЯ



ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АУТОВОСПАЛЕНИЯ

Про иммунитет

Про аутовоспаление

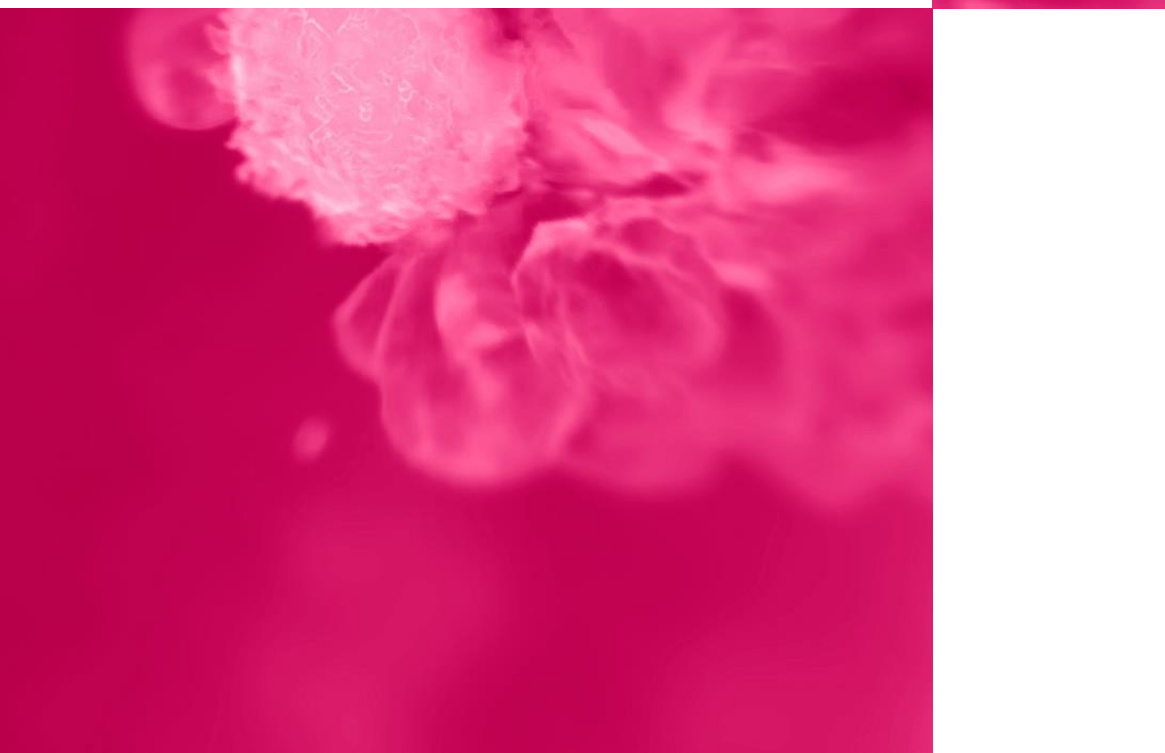
**Механизмы наследования мутаций, пренатальная
диагностика и семейное консультирование**

Основные клинические проявления аутовоспаления

Диагностика аутовоспалительных заболеваний

Лечение и прогноз

**1
2
3
4
5
6**



Иммунная система нужна человеку для борьбы с различными инфекциями и контроля за работой собственных органов и тканей. У здоровых людей иммунный ответ на внешние «вторжения» включает две части.

Первой линией обороны является врожденная система иммунитета, состоящая из особых клеток (нейтрофилов, макрофагов), синтезируемых ими веществ - цитокинов, а также компонентов системы комплемента, которые в совокупности обеспечивают неспецифическую, то есть не адаптированную к конкретному микробу реакцию. Важной частью врожденного иммунного ответа является воспаление – общая реакция организма, сопровождающаяся повышением температуры, работой всех систем в режиме «опасность», и продукцией специальных противомикробных веществ. Когда инфекция побеждена, воспаление заканчивается и человек чувствует себя «выздоровевшим».

Иногда достаточно только врожденной части иммунного ответа, чтобы справиться с инфекцией. Но обычно врожденная система «держит оборону» до тех пор, пока активизируется, так называемая адаптивная или приобретённая часть иммунитета.

Адаптивная реакция является второй линией обороны, и её активизация может занимать несколько дней. На этом этапе иммунный ответ становится специфичным для конкретного микроба. А в результате такого контакта иммунной системы и чужеродного агента сохраняется длительная иммунологическая память, что позволяет отвечать на повторные «вторжения» более эффективно.

2

ПРО АУТОВОСПАЛЕНИЕ

Аутовоспаление представляет собой нарушенный врожденный иммунный ответ, который приводит к хаотической и/или спонтанной активации воспаления, с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов.

Аутовоспалительные заболевания (далее АВЗ) – большая группа заболеваний, вызванных дефектом врожденного звена иммунитета, который приводит к повторному/постоянному воспалению, за счет нарушения работы разных механизмов врожденного иммунитета.

АВЗ разделены на две большие группы: моногенные, в основе которых лежит молекулярно-генетический дефект, и мультифакториальные формы, в основе которых лежит сочетание ряда внешних и внутренних факторов. В настоящее время выделяют семь основных механизмов развития моногенных аутовоспалительных заболеваний, и АВЗ классифицируются в соответствие с этими механизмами. Это инфламмасомопатии, интерфернопатии, актинопатии, релопатии, состояния связанные с дефицитом фермента ADA2, стрессом эндоплазматического ретикулуума и мутациями в эндогенных антагонистах (речь об этом пойдет ниже).

Причиной моногенных форм АВЗ являются генетические поломки – дефекты, или мутации, которые произошли в генах, кодирующих информацию о работе разных молекул иммунной системы. Мутации при АВЗ, как правило, повреждают один из генов, контролирующих сложный механизм воспаления. В результате такого повреждения синтезируется неправильный белок или слишком малое его количество, и нормальная функция белка нарушается. При обследовании пациента в некоторых случаях мутацию можно определить быстро, в других – поиск занимает продолжительное время.

На сегодняшний день науке известно более 50 генов, чьи поломки отвечают за развитие аутовоспалительных заболеваний. Выявление генетического дефекта позволяет специалистам подтвердить правильный диагноз, понять, как развиваются эти заболевания и подобрать необходимое лечение.

МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И СЕМЕЙНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

3.1 Почему необходимо установить генетическую причину аутовоспалительного заболевания?

Генетическое обследование может подтвердить диагноз аутовоспалительного заболевания, что позволит врачам выбрать адекватное лечение и предвидеть возможные осложнения и трудности в будущем. Это особенно важно, когда у пациента нет типичных признаков и симптомов заболевания. Поскольку многие АВЗ похожи друг на друга, генетическое обследование может выявить истинную причину болезни пациента.

Знание генетического дефекта также позволит определить, как наследуется заболевание и кому из родственников заболевшего необходимо провести генетический анализ до развития проявлений болезни или серьезных осложнений.

Еще одной важной причиной для поиска мутации в генах, отвечающих за развитие моногенных форм АВЗ, является возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Эти исследования позволяют определить наличие аутовоспалительного заболевания у плода еще до рождения ребенка, чтобы лечение можно было начать сразу после рождения, или дать шанс родителям родить здорового малыша. Обследование плода и/или эмбриона возможно только при известном в семье генетическом дефекте.

Иногда генетическое обследование состоит из целой серии анализов и проводится различными методами в нескольких лабораториях. Их выбор и последовательность зависят от конкретного случая: особенностей проявлений болезни и результатов догенетического обследования. Для анализа обычно достаточно небольшого количества крови; иногда может потребоваться соскоб с внутренней поверхности щеки или ногти пациента и/или его родственников.

3.2 Почему некоторые АВЗ диагностируются у взрослых, если являются врожденными?

При некоторых моногенных формах АВЗ ухудшение происходит медленно и болезнь проявляется в полной мере только в более зрелом возрасте. Иногда иммунная система способна компенсировать недостающую функцию, в таких случаях серьезные проблемы не возникают долгие годы.

3.3 Что такое наследование аутовоспалительных заболеваний?

Многие заболевания имеют генетическое происхождение и передаются из поколения в поколение. Большая часть аутовоспалительных заболеваний – врождённые: полученные по наследству от родителей или возникшие на самых ранних стадиях внутриутробного развития ребёнка. Как проявится болезнь и как она будет передаваться в семье, зависит от конкретного заболевания (или их группы). Часто семейная история заболевания в комплексе с различными лабораторными исследованиями позволяют установить роль определённых генов или хромосом в развитии аутовоспалительного заболевания у конкретного пациента.

Информация о различных уникальных признаках человека закодирована в генах, которые упакованы в длинные, похожие на нити, структуры, называемые хромосомами. Каждая клетка человека содержит 23 пары, или 46 хромосом – всего 23 набора генов. В каждой паре одна из хромосом унаследована от матери, другая – от отца. Получается, что для формирования одного признака человек получает один ген от матери, один – от отца.

Во время производства яйцеклетки или спермы 46 родительских хромосом (23 пары) делятся пополам и в половинном составе попадают в соответствующую половую клетку. Во время оплодотворения 23 хромосомы, содержащиеся в яйцеклетке, объединяются с 23 хромосомами сперматозоида, чтобы общее число составляло 46. Таким образом, ребёнок получает половину генетической информации от матери, а половину – от отца.

Все хромосомы, кроме половых, называются аутосомами и пронумерованы от 1 до 22 в зависимости от размера. Одна дополнительная пара хромосом – половая – определяет пол индивидуума. Половые хромосомы бывают двух типов: X и Y-хромосомы. Женщины имеют две X-хромосомы, а мужчины – по одной X- и Y-хромосоме. Таким образом, в яйцеклетки женщин попадают только X-хромосомы, а в сперматозоидах могут встречаться как X-, так и Y-хромосомы. Если сперматозоид, оплодотворяющий яйцеклетку, несет X-хромосому, то родится ребенок женского пола. Если сперматозоид несет Y-хромосому, то пол будет мужской.

Повреждение гена, или мутация, приводящая к развитию заболевания, может находиться как на аутосоме, так и на половой X-хромосоме. Иногда для проявления болезни достаточно одной мутации, иногда необходимо две – по одной на каждой из хромосом пары. В зависимости от этого АВЗ могут передаваться по наследству одним из трех способов: X-сцепленным рецессивным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным.

3.4 Что такое аутосомно-рецессивное наследование?

Для возникновения некоторых аутовоспалительных заболеваний необходимы два поврежденных гена на обеих хромосомах (по одному от каждого родителя). Такие заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Если человек получил по наследству только один мутантный ген, то клинических проявлений болезни не будет.

При этой форме наследования люди обоих полов страдают с одинаковой частотой. Оба родителя пациента являются носителями поврежденного гена, хотя сами здоровы.

В такой семье половина детей разных полов может родиться, как и родители, клинически здоровыми носителями, но способными передавать мутантный ген по наследству. 25% детей будут абсолютно здоровы и не являться носителями. Но в 25% случаев две мутации родителей могут совпасть, тогда ребенок родится больным.

При этом очень важно понять, что в процентах выражается только вероятность. В реальной жизни, при небольшом количестве детей в семьях, случается так, что мутация передается ребёнку при каждой последующей беременности, а исходы предыдущей беременности никак не влияют на последующие. Поэтому единственным способом предотвратить новую встречу с мутацией является проверка плода или эмбриона при каждой новой беременности или её планировании (речь об этом пойдёт ниже).

Самые распространённые аутовоспалительные заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования – синдром дефицита мевалонаткиназы (MKD/HIDS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), синдром дефицита ADA2 (DADA2).



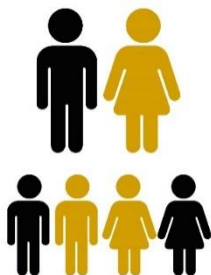
3.5 Что означает аутосомно-доминантное наследование?

При некоторых формах аутовоспалительных заболеваний повреждён только один ген, расположенный на аутосоме, однако это приводит к проявлению болезни. В таких случаях нормальный ген в присутствии мутировавшего гена не может компенсировать образовавшийся дефект. Это явление называется *доминирующим негативным влиянием*.

Примеры аутовоспалительных заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием – криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), TNF α -ассоциированный периодический синдром (TRAPS), STING – ассоциированная васкулопатия (SAVI).

При аутосомно-доминантном типе наследования вероятность рождения здорового ребёнка составляет 50%: половина детей разных полов может быть здорова, но при этом половина может получить мутантную копию гена. Однако, и в этом случае не существует никаких гарантий, что мутантный ген не достанется ребёнку при каждой последующей беременности. Предсказать это распределение невозможно, возможно лишь проверить плод на наличие мутации при наступившей беременности (или эмбрионы при планировании ЭКО).

В случае аутовоспалительного заболевания с аутосомно-доминантным наследованием очень важно обследовать родственников пациента, в том числе и взрослых, на предмет носительства мутантных генов, так как при этом типе наследования болезнь у разных членов семьи может проявляться частично и далеко не сразу. Иногда клинические признаки аутовоспалительных заболеваний выявляются лишь во взрослом возрасте.



3.6 Что означает дигенный вариант наследования?

Это вариант наследования похож на аутосомно-рецессивный (AR) тип наследования, о котором писали выше, только дефекты могут быть на разных генах из одного семейства. Один мутантный ген, как и при AR типе наследования, клинических проявлений болезни давать не будет.

Наиболее яркий пример дигенного наследования АВЗ это протеасом-ассоциированные синдромы (CANDLE, JMP).

3.7 Как долго аутовоспалительное заболевание может передаваться потомкам?

При всех вариантах наследования повреждённые гены могут передаваться из поколения в поколение. Если говорить о вероятности наследования, то обычно определённый ген передается только некоторым детям, но не всем. Если ген заболевания передается от родителя к ребенку, то он может впоследствии передаваться от этого ребенка к некоторым его детям, и так далее. В каждом поколении существует определенная вероятность дальнейшей передачи поврежденного гена. Именно поэтому ген заболевания, как и любой другой ген, может оставаться в генофонде семьи на протяжении многих поколений.

3.8 Планирование семьи

После рождения ребенка с врождённым дефектом иммунной системы многие семьи неизбежно сталкиваются с необходимостью принятия сложного решения относительно будущей беременности. Следует подчеркнуть, что эти решения носят личный характер. Однако важно обладать как можно более исчерпывающей информацией о возможностях современной медицины и вероятных рисках в каждом конкретном случае.

У каждой семьи, в которой встречался врождённый дефект иммунной системы, есть шанс родить здорового ребёнка.

Одним из способов определить, будет ли болен младенец, является пренатальная, или дородовая, диагностика. Она проводится при уже наступившей беременности.

Чтобы получить генетический материал плода, подходящий для проверки мутации, проводится забор ворсин хориона или амниоцентез. Забор ворсин хориона обычно назначается на 10-12 неделе беременности и представляет собой извлечение крошечного образца развивающейся плаценты из матки. Амниоцентез проводится в более поздние сроки - на 16-17 неделе беременности, когда появляется возможность получения небольшого количества околоплодной жидкости, содержащей клетки плода. Обе процедуры имеют небольшой риск выкидыша, однако, если они проводятся опытными специалистами перинатальных центров, течение беременности в большинстве случаев не нарушается.

В тех ситуациях, когда получить ворсины хориона или клетки амниотической жидкости не удастся, генетический материал выделяют из крови плода.

Эта процедура может быть выполнена после 18 недель беременности и производится путем введения иглы в пуповину плода или вену печени для взятия небольшого количества крови для анализа.

После получения генетического материала плода выполняется молекулярно-генетическое исследование – поиск мутации, ставшей причиной болезни в данной семье. При проведении пренатальной диагностики крайне важно получить точный результат в максимально короткий срок, поэтому обычно исследование проводится в той лаборатории, где была обнаружена «семейная» мутация. Если это по каким-то причинам невозможно и приходится обращаться к другим специалистам, необходимо заранее (в идеале - до наступления беременности) подтвердить наличие ранее обнаруженной мутации в той лаборатории, где будет проходить обследование плода.

Решение о прерывании беременности по медицинским показаниям в случае обнаружения мутации у плода всегда остается за семьей.

Существует еще один способ проверки потомства на наличие «семейной» мутации - преимплантационная диагностика эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, или зачатии вне матки. Этот процесс позволяет переносить в матку женщины эмбрионы, не затронутые генетическим заболеванием, для последующего вынашивания ребенка, как при обычной беременности. Опыт проведения преимплантационной диагностики в семьях с ауто-воспалительными заболеваниями есть и в России.

Любые вопросы, касающиеся планирования семьи, носят исключительно личный характер. Однако при принятии решений очень важно знать о диагностических методах и возможностях проведения пренатальной и преимплантационной диагностики для семей, столкнувшихся с врожденными заболеваниями иммунной системы. Эту информацию можно получить от вашего педиатра, а также у иммунолога, генетика или акушера-гинеколога.

Кроме того, существует возможность очной консультации у иммунологов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва – для этого необходимо предварительно записаться на амбулаторный приём в консультативном центре или отправить сообщение для отделения иммунологии по адресу info.archive@fnkc.ru

4 ПРОЯВЛЕНИЯ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Если мутации генов иммунной системы приводят к легким повреждениям иммунитета, тогда заболевание может начаться в более позднем, даже взрослом возрасте. А бывают дефекты, которые вызывают тяжелую болезнь уже в первые месяцы или даже дни, или часы жизни, что крайне опасно для маленького человека. Проявляются моногенные формы аутовоспалительных заболеваний по-разному, в зависимости от механизма развития заболевания.

Основные механизмы моногенных форм аутовоспалительных заболеваний

Инфламасомопатии. При нарушении функционирования внутриклеточного мультибелкового комплекса - инфламасомы - в результате молекулярного дефекта происходит избыточное образование ИЛ-1 β , что приводит к развитию системного воспаления, которое проявляется в виде подъема температуры тела (лихорадки), появления сыпи, болей в суставах и других симптомов.

Интерфернопатии I-го типа. В их основе лежит дисрегуляция интерферонового пути, что отражается в гиперпродукции, в основном, α и β интерферонов. Палитра клинических проявлений в связи с многочисленностью группы крайне разнообразна и может включать в себя поражение центральной нервной системы, дыхательной, сосудистой системы, кожи, подкожно-жировой клетчатки и многих других симптомов.

Дефицит фермента ADA2 имеет выраженную клиническо-лабораторную многоликость в виде гематологических проявлений от костномозговой недостаточности вплоть до аплазии кроветворения, проявлений системного васкулита, поражения желудочно-кишечного тракта, почек, неврологических нарушений и иммунной дисрегуляции.

5 ДИАГНОСТИКА АВЗ

Для постановки диагноза аутовоспалительного заболевания используют различные способы. Сначала врачу необходимо услышать жалобы пациента или его родителей, подробную историю развития заболевания, а также информацию о заболеваниях родственников (не только родителей, но и бабушек, дедушек, дядей, тетей, сестер и братьев пациента).

Осмотр пациента является важной частью диагностики и дает дополнительную информацию для формирования плана обследования.

Следующий этап – лабораторная и инструментальная диагностика

Анализ крови может показать повышение острофазовых белков крови как признак воспалительной активности, измерить количество клеток иммунной системы.

Дефекты врожденного звена иммунитета могут приводить к поражению различных органов, поэтому для диагностики и оценки степени выраженности этих повреждений используются различные инструментальные методы, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и т.д. Иногда необходимо исследовать часть ткани под микроскопом после проведения биопсии.

Для поиска мутации (генетического дефекта, который привел к заболеванию) также необходимо специальное оборудование и сложные аналитические программы для расшифровки полученных результатов. Иногда выполнение такого исследования включает несколько различных этапов и занимает много времени.

6 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Прогноз пациентов с АВЗ крайне вариабелен и зависит от конкретного генетического дефекта, скорости постановки диагноза, своевременности назначения патогенетической терапии.

Лечение аутовоспалительных заболеваний, как правило, таргетное и направлено на подавление избыточной продукции про-воспалительных цитокинов. Контроль определенных звеньев иммунной системы способствует развитию контроля над заболеванием. В зависимости от механизма развития аутовоспалительного заболевания подбирается необходимая таргетная терапия. Например, для инфламмасомопатии чаще всего необходимы ингибиторы ИЛ1, для интерферопатий 1 типа – ингибиторы JAK-киназ.

В тяжелых случаях (мевалоновая ацидурия, жизнеугрожающие цитопении при синдроме DADA2, PAID и других) следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В других случаях ТГСК не показано, потому что хороший прогноз для большинства людей с АВЗ обычно не оправдывает проблем и рисков, связанных с ТГСК.

АВЗ – это заболевания с достаточно неплохим прогнозом при своевременной диагностике и начатой терапии.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ АУТОВОСПАЛЕНИЯ

Методическое пособие для родителей

