

А.З. Мархайчук¹, И.А. Тузанкина², Т.В. Кривенко¹, А.Ю. Горбунова³

ГРУППА ПАЦИЕНТОВ С АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В РЕГИСТРЕ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области»,
г. Калининград, Российская Федерация;

²ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им.Пастера», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования: оценить распространённость и структуру аутовоспалительных заболеваний у детей в Калининградской области. **Материалы и методы.** Группу обследованных составила когорта детей, родители которых обращались в ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» с жалобами на лихорадку, миалгии, серозиты, афтозный стоматит, посещая аллерголога-иммунолога и ревматолога. Обеспечивалось соматическое и лабораторное обследование. Генетическое исследование биологического материала проводилось в лаборатории медицинской диагностики города Санкт-Петербург, в рамках диагностической программы Eurofever. В зависимости от клинической картины проводилось изучение гена *MEFV* (Familial Mediterranean fever; семейная средиземноморская лихорадка) или панели генов, ассоциированных с развитием периодической лихорадки. **Результаты исследования.** Калининградская область является регионом, в котором большее количество проживающих прибыли из других областей страны, поэтому распространённость отдельных нозологических форм может отличаться от других региональных статистических значений. Так, семейная средиземноморская лихорадка встречается в детской популяции 1,08:20000, а всего, верифицированных к настоящему времени случаев 11. Большая часть пациентов (63,7%) представлена этническими славянами, в то время как армян среди этих пациентов 36,4% (n=4). Выявлены дети – носители генетических вариантов, ассоциированных с изменением кодирования криопиринина (CAPS) или рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), которые к настоящему времени еще не демонстрируют выраженную клиническую картину и не нуждаются в генно-инженерной базисной терапии, вместе с тем, находятся под наблюдением Федерального центра. В нашей практике зарегистрированы больные с комбинированными формами врожденных ошибок иммунитета, например, ребёнок с ССЛ и микроделецией 22 хромосомы, пациент с синдромом Маршалла (рассматривается как первичный иммунодефицит, фенокопирующий аутовоспалительные заболевания). В настоящее время под наблюдением находятся трое детей, у одного из которых выявлен патологический вариант гена рецептора фактора некроза опухоли. **Заключение.** В работе представлен клинический опыт наблюдения детей. Данные могут быть использованы в ранней диагностике аутовоспалительных заболеваний и предупреждении развития необратимых изменений.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания и синдром, периодическая болезнь и синдром, семейная средиземноморская лихорадка, PFAPA, TRAPS, CAPS, синдром Маршалла

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Мархайчук Айшат Зиябутдиновна

ayshat.90@mail.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Мархайчук А.З., Тузанкина И.А., Кривенко Т.В., Горбунова А.Ю. Группа

пациентов с аутовоспалительным синдромом в регистре детей с первичным иммунодефицитом в Калининградской области. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 4, с. 436–445, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-436-445

Введение

Первичный иммунодефицит или врождённые ошибки иммунитета – это тяжелые генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными, аутовоспалительными проявлениями и склонностью к развитию злокачественных новообразований [1].

Обновленная в 2019 году классификация врожденных ошибок иммунитета была издана Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS). В издании содержится описание 407 уникальных генов и 412 заболеваний. В 2022 году классификация включала уже 485 врожденных ошибок иммунитета.

Группа аутовоспалительных заболеваний представлена интерферопатиями первого типа, дефектами инфламмасом и состояниями, с ними не связанными: известно всего 44 нозологических синдрома и 40 верифицированных генов [2]. Данная группа заболеваний зарегистрирована со времен Галена, названия синдромов – весьма вариабельны [3, 4]. Между тем, в некоторых случаях, например, при семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ), диагноз может быть установлен уже на основании клинических критериев, в отсутствие выявленного генетического нарушения, а, в части случаев, дефицита белка A20 доказанными являются эпигенетические факторы развития аутовоспалительных процессов [4]. В связи с этим, в настоящее время проводятся многочисленные исследования по выявлению генетических вариантов и эпигенетических факторов, влияющих на клинические характеристики периодического синдрома.

Известно, что среди аутовоспалительных заболеваний в настоящее время выделены орфанные, с частотой встречаемости менее 1:1 000 000. В частности, в Калининградской области на 01.08.24 в представленной когорте зарегистрировано 1 012 512 человек. Вследствие систематизации знаний о распространённости аутовоспалительных заболеваний в детской популяции Калининградской области, нам удастся повысить диагностическую настороженность врачей различных специальностей в отношении этой группы болезней.

Цель: оценить распространённость и структуру аутовоспалительных заболеваний у детей в Калининградской области

Материалы и методы

Группу обследованных составила когорта детей, родители которых обращались в ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области» с жалобами на лихорадку, миалгии, серозиты, афтозный стоматит, посещая аллерголога-иммунолога и ревматолога. Обеспечивалось соматическое и лабораторное обследование. Генетическое исследование биологического материала проводилось лабораторией медицинской диагностики города Санкт-Петербург, в рамках диагностической программы Eurofever. В зависимости от клинической картины проводилось изучение гена *MEFV* (Familial Mediterranean fever; семейная средиземноморская лихорадка) или панели генов, ассоциированных с развитием периодической лихорадки, включая 11 вариантов: *MEFV*, *MVK* (mevalonate kinase; ген, кодирующий мевалонаткиназу), *TNFRSF1A* (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A; мембранный белок, рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), *NLRP3* (NLR family, pyrin domain containing 3; белок семейства NLR, домен пирина 3), *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2; цитозольный белок, Nod-подобный рецептор), *LPIN2* (lipin 2, ген ассоциированный с синдромом Маджида), *PLCG2* (1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-2; ген, кодирующий фермент фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатфосфодиэстеразу гамма-2), *PSTPIP1* (proline serine threonine phosphatase interacting protein 1; пролин-серин-треонин-фосфатаз-взаимодействующий белок 1), *ILRN* (рецепторный антагонист интерлейкина), *IL10RA* (interleukin 10 receptor, alpha subunit, рецептор интерлейкина 10, альфа-субъединица), *IL10RB* (interleukin 10 receptor, beta subunit, рецептор

интерлейкина 10, бета-субъединица). Клинические, лабораторные и генетические критерии были учтены при установлении диагноза согласно соответствующим клиническим рекомендациям (КР) [6, 7, 8].

Результаты и обсуждение

К июлю 2024 года в детской популяции Калининградской области было зарегистрировано 13 случаев периодической лихорадки, из них верифицированы изменения в гене *MEFV* у 11 человек, в одном случае патологический вариант гена не верифицирован.

Наиболее частой жалобой было наличие лихорадки до 40°C (10 человек) продолжительностью от 10 часов до 5 суток. Серозиты чаще всего были представлены серозным перитонитом с клиникой острого живота (9 случаев), реже плевритом (1 человек), лимфоаденопатия наблюдалась у 5 пациентов, болевой синдром – у 3 детей, артралгии – у 3 пациентов и единичные эпизоды афтозного стоматита выявлены в 3 случаях.

По результатам генетического исследования патогенные варианты генов выявлены у 3 детей (23%) и мутации с неопределенным значением у 4 пациентов (31%), вероятно патогенная значимость мутации была определена у 5 больных (46%). Не было выявлено мутаций у 1 ребенка-армянина, имевшего классические признаки семейной средиземноморской лихорадки с 3 недель жизни. В настоящее время лихорадка также беспокоит и старшую сестру, которая сейчас проходит обследование.

В таблице 1 приведены выявленные генетические варианты и этническая принадлежность пациентов из группы с ССЛ.

В трех клинических случаях дебют периодической лихорадки был после перенесенного COVID-19 и в трех – после перенесенного инфекционного мононуклеоза, что соответствует международным данным. Средний возраст дебюта составил 6,0±4,9 лет. У пациентов нередко наблюдалась ринопатия (n=7; 53,8% случаев), у 5 детей (38,5% от всех) выявлена этиологически опосредованная сенсibilизация, выявленная методами лабораторной диагностики (определение специфических иммуноглобулинов) и кожных проб.

В двух случаях у пациентов с периодической лихорадкой были выявлены 2 мутации в одной хромосоме (п.5 и п.9 из Табл. 1). Данные пациенты не знакомы, но отмечают, что имеют родственников в Восточной Украине. У обоих детей наблюдались выраженные гиперергические реакции с раннего детства и повышение уровня иммуноглобулина (Ig) E общего. У ребенка п.5 концентрация общего IgE была до 6800 МЕ/мл, при этом специфические IgE не выявлялись, кожные пробы с аллергенами были отрицательными. Клинические жалобы были связаны с выраженным конъюнктивитом, сухостью глаз и светобоязнью с 10 лет. Дебют лихорадок начался после перенесенного COVID-19 в возрасте 15 лет. У ребенка п.9 клинические проявления аллергии дебютировали с 6 лет, IgE общий был до 1350 МЕ/мл, отмечались эндокринные нарушения с 12 лет, периодические лихорадки и артриты появились с 16 лет на фоне активной паллиации значимых аллергенов, приступов бронхиальной астмы, купированных исключительно применением преднизолона в дозе 30-90 мг, вследствие чего и было принято решение провести генетическое обследование. После консультации с ревматологом ребенку выставлен диагноз ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системным началом.

Интересен случай обращения родителей ребёнка с врожденными пороками сердца, жалобами на частые ежемесячные «простудные» заболевания и верифицированной микроделецией в 22 хромосоме. Выявлено, что лихорадки носили четкую периодичность от 3 до 5 недель длительностью от 4 до 5 дней; жаропонижающие давали незначительный эффект; в общеклиническом анализе крови отмечалась высокая скорость оседания эритроцитов (20-35 мм/ч), высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (до 55,96 мг/л) регистрировался с 2 лет, а впервые выявлен после плановой операции по поводу врожденного порока сердца. Согласно результатам генетического исследования, выявлен патогенный вариант гена *MEFV p.Glu148Gln* (rs3743930). После детального анализа наследственных данных установлено, что у мамы эпизоды «острого живота» имели место с 12 лет, у отца наблюдалась висцерально-суставная форма ССЛ и псориаз. В плановом порядке было назначено генетическое обследование родителей. В связи с тем, что у ребенка присутствовал частичный вариант синдрома Ди Джорджи со снижением количества Т-хелперов, без дефекта со стороны гуморального звена иммунитета, пациент в настоящее время находится под наблюдением федерального центра по иммунологическому и ревматологическому профилю с необходимостью решения вопроса о своевременном назначении таргетной терапии.

Таблица 1
 Генетические варианты и этническая принадлежность детей с семейной средиземноморской
 лихорадкой
 Table 1
 Genetic variants and ethnicity of children with Familial Mediterranean fever

№	Генетические варианты пациентов Genetic variants of patients	Тип носительства генов Type of gene carrier	Патогенная значимость Pathogenic significance	Этническая принадлежность Ethnicity	Верифицированный диагноз Verified diagnosis
1	<i>MEFV: p.Lys695Arg 3293403 (rs104895094)</i>	Гетерозигота Heterozygote	2	Русские Russian	Системный ЮИА Systemic JIA
2	<i>MEFV мутации во 2, 3, 5 и 10 экзонах p.P369S, p.R408Q MEFV mutations in exons 2, 3, 5 and 10 p.P369S, p.R408Q</i>	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	3	Русские Russian	ССЛ FMF
3	<i>MEFV p.M680I (rs28940580) and p.V726a (rs28940579)</i>	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1	Армяне Armenian	ССЛ FMF
4	<i>MEFV p.M680I (rs28940580)</i>	Гетерозигота Heterozygote	1	Армяне Armenian	ССЛ FMF
5	<i>MEFV: p.Pro369Ser (rs11466023), p.Arg408Gln (rs11466024)</i>	Гетерозигота Heterozygote	3	Славяне Slavs	ССЛ? FMF?
6	<i>MEFV p.K695R</i>	Гетерозигота heterozygote	2	Славяне Slavs	ССЛ FMF
7	<i>MEFV: p.K695R (rs104895094)</i>	Гетерозигота Heterozygote	2	Славяне Slavs	ССЛ FMF
8	<i>Не обнаружено Not found</i>			Армяне Armenian	ССЛ FMF
9	<i>MEFV: p.Pro369Ser (rs11466023), p.Arg408Gln (rs11466024)</i>	Гетерозигота Heterozygote	3	Славяне Slavs	ССЛ/ЮИА с системным началом, БА, АР FMF/JIA with a system start, BA, AR
10	<i>MEFV: p.Lys695Arg (rs104895094)</i>	Гетерозигота Heterozygote	2	Славяне, гречанка в 5 колене Slavs, Greek woman in the 5th knee	ССЛ FMF
11	<i>MEFV p.Glu148Gln (rs3743930)</i>	Гетерозигота Heterozygote	2	Армяне Armenian	ССЛ, Ди Джоржи синдром FMF, Di Giorgi syndrome
12	<i>MEFV p.Ser349Leu (rs983750259)</i>	Гетерозигота Heterozygote	3	Славяне Slavs	ССЛ?? ведущая симптоматика неврологическая FMF?? leading symptoms neurological
13	<i>MEFV: E148Q/M694V gene SAA18/B</i>	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygote	1	Армяне Armenian	ССЛ FMF

Примечание: 1 – известная патогенность генетического варианта, 2 – вероятно патогенный генетический вариант, 3 – патогенный генетический вариант с неопределенной значимостью; ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, БА – бронхиальная астма, АР – аллергический ринит

Note: 1 – known pathogenicity of the genetic variant, 2 – probably pathogenic genetic variant, 3 – pathogenic genetic variant of uncertain significance; FMF – familial Mediterranean fever, JIA – juvenile idiopathic arthritis, BA – bronchial asthma, AR – allergic rhinitis

Согласно КР [8], при АВЗ, ассоциированных с патологией *TNF* (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли), при ранней манифестации может наблюдаться деформация дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек, но чаще отмечаются лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, боли в животе, преходящие мигрирующие высыпания. В нашем регистре присутствует случай наблюдения ребёнка с множественными пороками развития: врождённым пороком сердца, деформацией дистальных фаланг по типу барабанных палочек, лопатообразными ладонями, двухсторонним крипторхизмом (Табл. 2). В виду развития лейкомоидной реакции, с увеличением лимфоузлов и аденоидной вегетации, пациент был направлен на исследование, направленное на исключение наличия онкогематологического заболевания. Впоследствии у больного было заподозрено АВЗ с последующим проведением генетического исследования лоמוков в 11 генах, выявлен патогенный вариант гена *TNFRSF1A*: гетерозиготный вариант *p.Arg121Gln(rs4149584)*. В процессе наблюдения отец ребёнка отметил, что у него с 20 лет отмечаются преходящие «летучие сыпи» и артралгии, спонтанно проходящие в течение 3-7 часов. В настоящее время ребёнок наблюдается в Федеральном центре, планируется генетическое обследование методом секвенирования по Сенгеру, решается вопрос о необходимости применения генно-инженерной базисной терапии (ГИБТ).

Известно, что криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) характеризуется хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, нарушениями функции органов зрения (конъюнктивит, увеит), широким спектром поражения суставов – от артралгий до персистирующего артрита, вовлечением в патологический процесс центральной и периферической нервной системы, развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (до 20-40% больных), почечной недостаточности [6, 9]. В Калининградской области проживает ребёнок, у которого после перенесённой тяжелой микст-инфекции появилось шелушение дистальных фаланг пальцев на руках и ногах, фарингиты, периодические лихорадочные состояния с температурой тела до 40°C, скорость оседания эритроцитов повышается до 18 мм/ч, СРБ 5,26 мг/л, а при лихорадке – до 6,79 мг/л. На пике лихорадки дважды выявлен вирус Эпштейна-Барр со слизистой рта, проводимая терапия имела незначительный эффект. Ввиду наличия риноконъюнктивита было проведено аллергологическое обследование, выявившее сенсibilизацию к хмелю – 1,07 МЕ/мл (II класс гиперчувствительности). Из наследственного анамнеза установлено, что мама – инвалид с детства, страдает частыми артралгиями и ознобами, частыми мигренеподобными болями, сочетающимися с сильными болями в животе, тошнотой до рвоты. Отец – армянин, умер в 25 лет от инсульта. Дедушка по отцовской линии страдает артритом, проживает в Самарской области. Нами проведено генетическое обследование ребёнка, выявлены мутации в генах *MEFV p.Met694Val (rs61752717)*. *NLRP3: p. Gln703Lys (rs35829419)*. Как известно, мутации в генах, ассоциированных с CAPS и TRAPS наследуются по аутосомно-доминантному типу, поэтому существует риск развития более тяжелой клинической симптоматики [7, 8]. Ребёнок передан под наблюдение Федерального центра. В настоящее время выполняется генетическое обследование матери.

Известно, что PFAPA-синдром (periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphthous stomatitis – Marshall syndrome; периодическая лихорадка, аденопатия, фарингит, афтозный стоматит – синдром Маршалла) характеризуется периодической лихорадкой, афтозным стоматитом, как правило, эритематозными фарингитами и увеличением лимфоузлов. В нашем регионе патогенный вариант гена *NOD2: p. Arg764Gln (rs104895464)* в гетерозиготном носительстве обнаружен у ребёнка 4 лет. Родители пациента жаловались на рецидивирующий афтозный стоматит с 9 месяцев. Длительность заболевания на момент консультации составила 3,5 года. На основании жалоб и клинических признаков был установлен Синдром Маршалла или PFAPA, рекомендовано лечение в виде однократного приема системных кортикостероидов для прекращения лихорадки, а при учащении эпизодов лихорадки чаще 2 раз в месяц – применение колхицина. При наблюдении и изменении клинических проявлений возможно изменение диагноза и пересмотр терапевтических подходов, поскольку периодический синдром, ассоциированный с деятельностью рецептора *TNF*, имеющего патогенный вариант гена *NOD2* [11], нередко встречающийся у европеоидов, ассоциируется с лихорадкой, дерматитом и полиартритом, иногда – с поражением желудочно-кишечного тракта.

В двух других случаях Синдрома Маршалла патогенные генетические варианты выявлены не были, что соответствует литературным данным и положению данного синдрома в классификации врожденных ошибок иммунитета, отнесенного в группу фенкопий ПИД.

Таблица 2

Генетические варианты у детей с аутовоспалительными заболеваниями в Калининградской области

Table 2

Genetic variants in children with autoinflammatory diseases in the Kaliningrad region

№	Генетические варианты пациентов Genetic variants of patients	Этническая принадлежность Ethnicity	Тип носительства генов Type of gene carrier	Верифицированный диагноз Verified diagnosis	Дебют Debut
1	<i>MEFV: p.Met694Val (rs61752717)</i> <i>NLRP3: p.Gln703Lys (rs35829419)</i>	По отцу армяне, по матери европеоиды Armenians on father's side, Caucasians on mother's side	Гетерозигота Heterozygote	ССЛ+CAPS FMF+CAPS	6 лет 6 years
2	<i>TNFRSF1A: p.Arg121Gln (rs4149584)</i>	Европеоиды Caucasians	Гетерозигота Heterozygote	TRAPS	8 месяцев 8 months
3	<i>NLRP3: p.Gln703Lys (rs35829419)</i>	Европеоиды Caucasians	Гетерозигота Heterozygote	CAPS?	-
4	Не обнаружено Not found	Европеоиды Caucasians	-	PFAPA	3 месяца 3 months
5	<i>NOD2: p.Arg764Gln (rs104895464)</i>	Европеоиды Caucasians	Гетерозигота Heterozygote	PFAPA	9 месяцев 9 months
6	Не обнаружено Not found	Европеоиды Caucasians	-	PFAPA	5 лет 5 years

Примечание: ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка, CAPS – криопирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, PFAPA – периодическая лихорадка, аденопатия, фарингит, афтозный стоматит – синдром Маршалла

Note: FMF – familial Mediterranean fever, CAPS – cryopyrin-associated periodic syndrome, TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, PFAPA – periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphthous stomatitis – Marshall syndrome

Заключение

Таким образом, представленный спектр клинических случаев в региональном регистре первичных иммунодефицитов иллюстрирует разнообразие клинических проявлений патологии, что требует детального анамнестического исследования, внимания к наследственным данным, особенностям клинического течения болезней, что позволит обеспечить своевременность диагностики и терапии данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. Медицинская иммунология. 2005; 7(5-6):467-476. doi:10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476.
- Болков М.А., Тузанкина И.А., Шинвари Х., Черемохин Д.А. Классификация врожденных ошибок иммунитета человека, обновленная экспертами комитета Международного союза иммунологических обществ в 2019 году. Российский иммунологический журнал. 2021; 24(1):7-68. doi:10.46235/1028-7221-975-TIR.
- Adwan M.H. A brief history of familial Mediterranean fever. Saudi Med J. 2015; 36(9):1126-7. doi:10.15537/smj.2015.9.12219.
- Petty R.E, Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L., Fuhlbrigge R.C., Mellins E.D. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2021; 754.
- Bekkering S., Domínguez-Andrés J., Joosten L.A.B., Riksen N.P., Netea M.G. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. Annu Rev Immunol. 2021; 39:667-693. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-073855.
- Клинические рекомендации. Семейная наследственная лихорадка (Наследственный семейный амилоидоз). 2023. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/757_1
- Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (другие хронические заболевания с вовлечением иммунного механизма, не отнесенные к категории лекар-

ственных средств). 2023. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/758_1.

8. Клинические рекомендации. Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках). 2023. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/759_1

9. Navallas M., Inarejos Clemente E.J., Iglesias E., Rebollo-Polo M., Hernández J.C., Navarro O.M. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: polygenic syndromes. *Pediatr Radiol.* 2020; 50(3):431-444. doi:10.1007/s00247-019-04544-9.

10. Kuemmerle-Deschner J.B. CAPS – pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015; 37:377-85. doi:10.1007/s00281-015-0491-7.

11. Yao Q., Zhou L., Cusumano P., Bose N., Piliang M., Jayakar B., Su L.-C., Shen B. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:R148. doi:10.1186/ar3462..

Авторы

Мархайчук Айшат Зиябутдиновна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская областная больница Калининградской области» (Детская областная больница)

Врач аллерголог-иммунолог Консультативно-диагностического центра для детей

Калининград, Российская Федерация

ayshat.90@mail.ru

Тузанкина Ирина Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

Д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

Екатеринбург, Российская Федерация

ituzan@yandex.ru

Кривенко Татьяна Владимировна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская областная больница Калининградской области» (Детская областная больница)

Врач аллерголог-иммунолог Консультативно-диагностического центра для детей

Калининград, Российская Федерация

stmsdob39@gmail.com

Горбунова Алеся Юрьевна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Аспирант

Санкт-Петербург, Российская Федерация

alesja.gorbynova@gmail.ru

A.Z. Marhaichuk¹, I.A. Tuzankina², T.V. Krivenko¹, A.Y. Gorbunova³

A GROUP OF PATIENTS WITH AUTOINFLAMMATORY SYNDROME IN THE REGISTER OF CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN THE KALININGRAD REGION

¹Children's Regional Hospital of the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russian Federation;

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

³Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. *The aim of the study* was to assess the prevalence and structure of auto-inflammatory diseases in children in the Kaliningrad region. **Materials and methods.** The group of examined children was made up of a cohort of children whose parents contacted the Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region with complaints of fever, myalgia, serositis, aphthous stomatitis, visiting an allergist-immunologist and rheumatologist. Somatic and laboratory examinations were provided. The genetic study of biological material was carried out in the laboratory of medical diagnostics of the city of St. Petersburg, within the framework of the Eurofever diagnostic program. Depending on the clinical picture, the MEFV gene (Familial Mediterranean fever) or a panel of genes associated with the development of periodic fever were studied. **The results of the study.** The Kaliningrad Region is a region in which a larger number of residents come from other regions of the country, therefore, the prevalence of certain nosological forms may differ from other regional statistical values. Thus, familial Mediterranean fever occurs in the child population of 1,08:20000, and there are 11 cases verified to date. Most of the patients (63,7%) are ethnic Slavs, while Armenians among these patients are 36,4% (n=4). Children carrying genetic variants associated with changes in the coding of cryopyrin (CAPS) or tumor necrosis factor receptor (TRAPS) have been identified, who have not yet demonstrated a pronounced clinical picture and do not need genetic engineering basic therapy, however, are under the supervision of the Federal Center. In our practice, patients with combined forms of innate errors of immunity have been registered, for example, a child with CCL and microdeletion of chromosome 22, a patient with Marshall syndrome (considered as a primary immunodeficiency, phenotype of autoinflammatory diseases (AID)). Currently, three children are under observation, one of whom has a pathological variant of the tumor necrosis factor receptor gene. **Conclusion.** The paper presents the clinical experience of observing children. The data can be used in the early diagnosis of autoinflammatory diseases and the prevention of irreversible changes.

Keywords: autoinflammatory diseases and syndrome, periodic disease, periodic syndrome, Familial Mediterranean Fever, PFAPA, TRAPS, CAPS, Marshall syndrome, FMF

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Marhaichuk Aishat Ziyabudinovna

ayshat.90@mail.ru

Received: 01.09.2024

For citation: Marhaichuk A.Z., Tuzankina I.A., Krivenko T.V., Gorbunova A.Y. A group of patients with autoinflammatory syndrome in the register of children with primary immunodeficiency in the Kaliningrad region. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 436–445. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-436-445 (In Russ)

REFERENCES

1. Kondratenko I.V. Primary immunodeficiency [Pervichnye immunodeficiency]. Medical immunology=Medicinskaja immunologija. 2005; 7(5-6):467-476. (In Russ). doi:10.15789/1563-0625-2005-5-6-467-476.
2. Bolkov M.A., Tuzankina I.A., Shinvari H., Cheremukhin D.A. Classification of congenital errors

of human immunity, updated by experts of the Committee of the International Union of Immunological Societies in 2019 [Klassifikacija vrozhdennyh oshibok immuniteta cheloveka, obnovlennaja jekspertami komiteta Mezhdunarodnogo sojuza immunologicheskikh obshhestv v 2019 godu]. Russian Immunological Journal=Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2021; 24(1):7-68. (In Russ). doi:10.46235/1028-7221-975-TIR.

3. Adwan M.H. A brief history of familial Mediterranean fever. Saudi Med J. 2015; 36(9):1126-7. doi:10.15537/smj.2015.9.12219.

4. Petty R.E, Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L., Fuhlbrigge R.C., Mellins E.D. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2021; 754.

5. Bekkering S., Domínguez-Andrés J., Joosten L.A.B., Riksen N.P., Netea M.G. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. Annu Rev Immunol. 2021; 39:667-693. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-073855.

6. Clinical recommendations. Familial hereditary fever (Hereditary familial amyloidosis) [Klinicheskie rekomendacii. Semejnaja nasledstvennaja lihoradka (Nasledstvennyj semejnyj amiloidoz)]. 2023. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website [Tekst: jelektronnyj. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii: oficial'nyj sajt]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/757_1. (In Russ)

7. Clinical recommendations. Cryopyrin-associated periodic syndromes (other chronic diseases involving the immune mechanism that are not classified as drugs) [Klinicheskie rekomendacii. Kriopirin-associirovannye periodicheskie sindromy (drugie hronicheskie zabolevanija s vovlecheniem immunnogo mehanizma, ne otnesennye k kategorii lekarstvennyh sredstv)]. 2023. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website [Tekst: jelektronnyj. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii: oficial'nyj sajt]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/758_1. (In Russ)

8. Clinical recommendations. Periodic syndrome associated with mutation of the tumor necrosis factor receptor (TRAPS) gene (Other specified disorders involving the immune mechanism, not classified elsewhere) [Klinicheskie rekomendacii. Periodicheskij sindrom, asociirovannyj s mutaciej gena receptora faktora nekroza opuholi (TRAPS) (Drugie utochnennye narushenija s vovlecheniem immunnogo mehanizma, ne klassificirovannye v drugih rubrikah)]. 2023. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website [Tekst: jelektronnyj. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii: oficial'nyj sajt]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/759_1. (In Russ)

9. Navallas M., Inarejos Clemente E.J., Iglesias E., Rebollo-Polo M., Hernández J.C., Navarro O.M. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: polygenic syndromes. Pediatr Radiol. 2020; 50(3):431-444. doi:10.1007/s00247-019-04544-9.

10. Kuemmerle-Deschner J.B. CAPS – pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. Semin Immunopathol. 2015; 37:377-85. doi:10.1007/s00281-015-0491-7.

11. Yao Q., Zhou L., Cusumano P., Bose N., Piliang M., Jayakar B., Su L.-C., Shen B. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. Arthritis Res Ther. 2011; 13:R148. doi:10.1186/ar3462..

Auhtors

Aishat Z. Marhaichuk

Children's Regional Hospital of the Kaliningrad region

Allergist-immunologist of the Consultative and Diagnostic Center for Children

Kaliningrad, Russian Federation

ayshat.90@mail.ru

Irina A. Tuzankina

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IIP UB RAS)

MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Laboratory of Immunology of Inflammation

Yekaterinburg, Russian Federation

ituzan@yandex.ru

Tatyana V. Krivenko
Children's Regional Hospital of the Kaliningrad region
Allergist-immunologist of the Consultative and Diagnostic Center for Children
Kaliningrad, Russian Federation
stmsdob39@gmail.com

Alesya Yu. Gorbunova
Saint-Petersburg Pasteur Institute
Postgraduate student
Saint-Petersburg, Russian Federation
alesja.gorbynova@gmail.ru