



<https://printo.it/pediatric-rheumatology/RU/intro>

Криопирин-Ассоциированные Периодические Синдромы (Капс)

Версия 2016

1. ЧТО ТАКОЕ КАПС

1.1 Что это такое?

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовый аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), известный также под названием младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID). Эти синдромы были первоначально описаны как отдельные нозологические формы, несмотря на некоторые клинические сходства: у пациентов часто присутствуют перекрестные симптомы, включая лихорадку, кожную сыпь, напоминающую крапивницу, и поражение суставов различной степени тяжести, связанное с системным воспалением. Эти три болезни представляют собой континуум по степени тяжести: FCAS является легким заболеванием, CINCA/NOMID – наиболее тяжелым, а больные MWS имеют промежуточный фенотип.

При исследовании этих патологий на молекулярном уровне были продемонстрированы мутации в одном и том же гене при всех трех заболеваниях.

1.2 Как часто встречается это заболевание?

КАПС – очень редкое заболевание, поражающее только несколько человек на миллион, но весьма вероятно, что эта оценка занижена. КАПС встречается по всему миру.

1.3 Каковы причины заболевания?

Заболевания группы КАПС носят генетический характер. Ген, отвечающий за эти 3 нозологические единицы (FCAS, MWS, CINCA/NOMID), называется CIAS1 (или NLRP3) и кодирует белок, называемый криопирином. Этот белок играет ключевую роль в развитии воспалительной реакции организма. Нарушения в этом гене влекут за собой повышенную функцию указанного белка (так называемое усиление функции) и повышение воспалительных реакций. Эти усиленные воспалительные реакции вызывают клинические симптомы, наблюдаемые при КАПС.

У 30% больных CINCA/NOMID мутации в гене CIAS1 не выявлено. Существует определенная степень корреляции между генотипом и фенотипом; мутации, обнаруженные у пациентов с легкими формами КАПС, не были идентифицированы у тяжелых больных и наоборот. Дополнительные генетические и экологические факторы могут также влиять на тяжесть и симптомы болезни.

1.4 Является ли это заболевание наследственным?

КАПС наследуются как аутосомно - доминантное заболевание. Это означает, что болезнь передается одним из родителей, у которого имеется заболевание и который является носителем аномальной копии гена CIAS1. Поскольку у каждого человека имеется 2 копии всех наших генов, риск передачи мутировавшей копии гена CIAS1 от родителя, который является его носителем, а значит и риск передачи болезни каждому ребенку, составляет 50%. Могут возникать и мутации de novo (новые); в этих случаях ни один из родителей не имеет заболевания и не является носителем мутации в гене CIAS1, но нарушение гена CIAS1 появляется при зачатии. В таком случае риск развития КАПС у другого ребенка носит случайный характер.

1.5 Является ли это заболевание инфекционным?

Заболевания, входящие в группу КАПС, не являются инфекционными.

1.6 Каковы основные симптомы?

Сыпь - ключевой симптом при всех трех заболеваниях - как правило, этот симптом отмечается в первую очередь. Независимо от того, какой именно синдром развился у пациента, он имеет одни и те же характеристики: это мигрирующая макулезно-папулезная сыпь (по типу крапивницы), которая, как правило, не сопровождается зудом. Интенсивность кожной сыпи может варьировать от пациента к пациенту и в зависимости от активности заболевания.

FCAS, ранее известный как «семейная холодовая крапивница», характеризуется повторяющимися короткими эпизодами лихорадки, сыпи и боли в суставах, которые провоцируются воздействием низких температур. Другие часто отмечаемые симптомы включают конъюнктивит и боль в мышцах. Симптомы, как правило, появляются через 1-2 часа после общего воздействия низких температур или значительного изменения температуры, а продолжительность приступов обычно невелика (менее 24 часов). Эти приступы носят саморазрешающийся характер (это означает, что они проходят без лечения). Пациенты часто сообщают о такой закономерности: они чувствуют себя хорошо утром после теплой ночи, но затем их самочувствие ухудшается в тот же день под воздействием холода. Распространенным явлением бывает раннее начало болезни: при рождении или в течение первых 6 месяцев жизни. Признаки воспаления в крови наблюдаются во время эпизодов воспаления. Качество жизни больных FCAS может изменяться в зависимости от частоты и интенсивности симптомов. Тем не менее, отдаленные осложнения, такие как глухота и амилоидоз, как правило, отсутствуют.

MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, которые сопровождаются воспалением суставов и глаз, хотя лихорадка присутствует не всегда. Очень часто наблюдается хроническая усталость.

Провоцирующие факторы, как правило, не идентифицируются, и воздействие холода редко является фактором, вызывающим

приступ. Течение заболевания варьирует: от более типичных повторяющихся приступов воспаления до более постоянных симптомов. Как и в случае с FCAS, больные MWS зачастую отмечают закономерность – ухудшение симптомов в вечернее время. Первые симптомы появляются в начале жизни, но описаны также случаи, когда болезнь развивается у детей старшего возраста.

Часто встречается глухота (примерно в 70% случаев), которая, как правило, начинается в детском или в раннем взрослом возрасте. Амилоидоз является наиболее серьезным осложнением MWS. Он развивается в зрелом возрасте примерно в 25% случаев. Причиной этого осложнения является отложение в некоторых органах (например, в почках, кишечнике, коже или сердце) амилоида – особого белка, связанного с воспалением. Эти отложения постепенно приводят к потере функции органа, особенно почек; она проявляется в виде протеинурии (снижение уровня белка в моче), а затем – нарушений функции почек. Амилоидоз не относится к явлениям, специфическим для КАПС; он является осложнением, развивающимся и при других хронических воспалительных заболеваниях.

Признаки воспаления в крови наблюдаются во время эпизодов воспаления, а в более тяжелых случаях они носят более перманентный характер. Влияние на качество жизни у разных пациентов неодинаково.

При CINCA/NOMID симптомы носят наиболее серьезный характер в этом спектре заболеваний. Сыпь, как правило, является первым признаком; она появляется при рождении или в раннем детстве. Одна треть пациентов может родиться недоношенными или отставать от своего гестационного возраста. Лихорадка может быть преходящей, очень легкой по степени тяжести, а в некоторых случаях может отсутствовать. Пациенты часто жалуются на утомляемость.

Воспаление костей и суставов варьирует по степени тяжести; примерно у двух третей пациентов проявления поражения суставов ограничиваются болями в суставах или преходящим отеком во время вспышки заболевания. Однако в одной трети случаев в результате избыточного роста хряща развивается тяжелое и приводящее к инвалидизации поражение суставов. Эти

артропатии могут вызывать значительные деформации суставов, сопровождающиеся болью и ограничением объема движений. Коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы поражаются наиболее часто и симметрично – с обеих сторон тела. Характерны рентгенологические изменения в виде гипертрофической артропатии, которая если присутствует, то, как правило, развивается в начале жизни, в возрасте до 3 лет. Аномалии центральной нервной системы (ЦНС) присутствуют почти у всех больных и обусловлены хроническим асептическим менингитом (неинфекционным воспалением мембраны, окружающей головной и спинной мозг). Это хроническое воспаление приводит к хроническому повышению внутричерепного давления. Симптомы, связанные с этим состоянием, меняются по интенсивности и включают хронические головные боли, иногда рвоту, раздражительность у детей раннего возраста и папиллоэдему, которую можно выявить путем исследования глазного дна (вид специализированного офтальмологического обследования). Время от времени у тяжелых больных случаются эпилептические припадки (конвульсии) и происходят когнитивные нарушения.

При этом заболевании могут также поражаться глаза. Воспаление может произойти в передней и/или задней части глаза, независимо от присутствия папиллоэдемы. Глазные проявления могут прогрессировать и привести к развитию потери зрения в зрелом возрасте (слепота). Часто встречается нейросенсорная глухота, которая обычно развивается в старшем детском возрасте или позже. Амилоидоз развивается с возрастом у 25% больных.

Вследствие хронического воспаления могут наблюдаться задержка роста и полового развития. Признаки воспаления в крови в большинстве случаев присутствуют постоянно. Тщательное обследование больных КАПС, как правило, выявляет перекрестные клинические симптомы. У больных MWS могут иметь место симптомы, характерные для FCAS, такие как чувствительность к холоду (т.е. повышение частоты приступов в зимнее время), или симптомы легкого поражения ЦНС, такие как частые головные боли или бессимптомная папиллоэдема, что характерно для больных CINCA/NOMID. Кроме того, симптомы, связанные с неврологической патологией, могут проявляться у больных с возрастом. Члены одной семьи, страдающие КАПС, могут иметь

легкое варьирование степени тяжести; однако тяжелые проявления CINCA/NOMID, такие как гипертрофическая артропатия или тяжелые неврологические проявления, никогда не отмечались у членов семей, страдающих легкими формами КАПС (FCAS или MWS легкой степени).

1.7 Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Среди больных КАПС наблюдается чрезвычайно высокая вариабельность по степени тяжести заболевания. FCAS является легким заболеванием с хорошим долгосрочным прогнозом. MWS – более серьезное заболевание, так как оно может привести к развитию глухоты и амилоидоза. CINCA/NOMID – самое тяжелое заболевание. Среди этой группы вариабельность существует также в зависимости от тяжести неврологического поражения и вовлеченности суставов.