



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/RU/intro](http://www.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.

## **2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

### **2.1 Как диагностируется данное заболевание?**

Диагностика КАПС основана на клинических симптомах перед тем, как будет генетическое подтверждение. Дифференциальная диагностика между FCAS и MWS или MWS и CINCA/NOMID может быть затруднена из-за наличия перекрестных симптомов. Диагноз ставят на основании клинических симптомов и истории болезни пациента. Офтальмологическое обследование (в частности, исследование глазного дна), анализ спинномозговой жидкости (люмбальная пункция), рентгенологическое обследование могут оказать помощь при проведении дифференциального диагноза.

### **2.2 Можно ли лечить или излечить это заболевание?**

Болезни группы КАПС невозможно излечить, так как они являются генетическими заболеваниями. Тем не менее, благодаря значительному прогрессу в понимании этих нарушений, теперь стали доступны новые перспективные препараты для лечения КАПС, которые в настоящее время изучаются с целью определения их долгосрочного эффекта.

---

## 2.3 Каковы методы лечения?

Последние работы по генетике и патофизиологии КАПС показывают, что при заболеваниях этой группы мощный цитокин (белок) воспаления ИЛ-1 $\beta$  выявляется в избыточном количестве и играет важную роль в возникновении заболевания. В настоящее время значительное количество препаратов, которые ингибируют ИЛ-1 $\beta$  (блокаторы ИЛ-1), находится на различных стадиях разработки. Первым препаратом, используемым в лечении этих заболеваний, была анакинра. Было показано, что этот препарат позволяет быстро и эффективно купировать воспаление, сыпь, лихорадку, боль и утомляемость при всех заболеваниях группы КАПС. Это лечение также эффективно улучшает неврологические расстройства. При некоторых условиях препарат может снижать глухоту и контролировать амилоидоз. К сожалению, этот препарат не является эффективным средством при гипертрофической артропатии. Необходимые дозы зависят от тяжести заболевания. Лечение должно быть начато в раннем возрасте, до того, как хроническое воспаление приведет к необратимым повреждениям органов, таким как глухота или амилоидоз. Это требует ежедневных подкожных инъекций. Часто отмечались реакции в месте инъекции, но со временем они проходят. Еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1, является Рилонацепт. Этот препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для больных старше 11 лет, страдающих FCAS или MWS. Необходимы еженедельные подкожные инъекции. Канакинумаб является еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1, который был недавно одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения больных КАПС в возрасте от 4 лет. Недавно было показано, что этот препарат позволяет эффективно контролировать воспалительные проявления при MWS, если его вводить посредством подкожной инъекции один раз в 4 – 8 недель. Ввиду генетического характера заболевания можно предположить, что фармакологическая блокада ИЛ-1 должна поддерживаться в течение длительного времени, если не всю

---

ЖИЗНЬ.

## **2.4 Как долго будет продолжаться болезнь?**

Заболевания группы КАПС являются пожизненными.

## **2.5 Каков долгосрочный прогноз заболевания?**

Долгосрочный прогноз FCAS хороший, но на качестве жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки. При синдроме MWS на долгосрочный прогноз может повлиять амилоидоз и нарушение функции почек. Глухота также является значительным долгосрочным осложнением. У больных CINCA/NOMID в ходе болезни может нарушаться способность к росту. При CINCA/NOMID долгосрочный прогноз зависит от тяжести неврологических, нейросенсорных и суставных поражений. Гипертрофические артропатии могут приводить к серьезной инвалидизации. У тяжелых больных не исключена преждевременная смерть. Лечение блокаторами ИЛ-1 значительно улучшает прогноз при КАПС.

## **3. ПОВСЕДНЕВНАЯ ЖИЗНЬ**

### **3.1 Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?**

На качестве жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки. Часто имеет место значительная задержка с определением правильного диагноза, что влечет за собой волнения родителей, а иногда и ненужные медицинские процедуры.

### **3.2 Как насчет школы?**

Для детей с хроническими заболеваниями важное значение имеет продолжение обучения. Есть несколько факторов, которые могут вызвать проблемы с посещением школы, и поэтому важно разъяснить возможные потребности ребенка учителям. Родители и учителя должны сделать все, от них зависящее, чтобы ребенок мог

---

участвовать в школьных мероприятиях в обычном порядке, не только для того, чтобы ребенок был успешным в учебе, но и чтобы он был принят и нашел признание в кругу своих сверстников и взрослых. Будущая интеграция в профессиональном мире имеет важное значение для молодого пациента и является одной из целей глобальной помощи хроническим больным.

### **3.3 Как насчет спорта?**

Занятия спортом являются важным аспектом повседневной жизни любого ребенка. Одна из целей терапии состоит в том, чтобы позволить детям вести нормальную жизнь, насколько это возможно, и чувствовать, что они ничем не отличаются от своих сверстников. Поэтому ребенок может заниматься любыми видами деятельности, которые ему под силу. Тем не менее, в период острой фазы необходимо ограничить физические нагрузки или обеспечить отдых.

### **3.4 Как насчет диеты?**

Никаких конкретных диетических рекомендаций дать нельзя. В целом, ребенок должен соблюдать сбалансированную, нормальную для своего возраста диету. Здоровая, хорошо сбалансированная пища с достаточным содержанием белков, кальция и витаминов рекомендуется для растущего ребенка.

### **3.5 Может ли климат влиять на течение болезни?**

Симптомы могут провоцироваться низкими температурами.

### **3.6 Можно ли ребенку делать прививки?**

Да, ребенок может быть и должен быть вакцинирован; однако лечащего врача нужно информировать о наличии заболевания, прежде чем ребенку будет введена живая ослабленная вакцина, чтобы можно было предоставить надлежащие рекомендации на индивидуальной основе.

---

### **3.7 Как насчет половой жизни, беременности, контрацепции?**

До сих пор информация по этому вопросу в литературе отсутствует. Желательно, как и в случае других аутовоспалительных заболеваний, вдумчиво планировать беременность, так как это позволит скорректировать лечение заранее, принимая в расчет возможный побочный эффект биологических препаратов на плод.