

**ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ԵՎ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ  
ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԴԱՀԴԱՆՄԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ**

**ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ  
И ПЕРВИЧНОЙ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ**



МЕЖДУНАРОДНАЯ  
КЛАССИФИКАЦИЯ  
ПОСОБИЕ  
ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
И СТУДЕНТОВ

**CAPS**

**Cryopyrin-Associated  
Periodic Syndromes**

**Периодические синдромы,  
ассоциированные с криопирином**

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром  
(крапивница) (FCAS/FCU)

Синдром Muckle-Well (MWS)

Неонатальное мультисистемное  
воспалительное заболевание  
(NOMID) – Хронический инфантильный  
нейро-кожно-артикулярный синдром (CINCA)



**ԲՐՇԿԱԿԱՆ ԳԵՆԵՏԻԿԱՅԻ ԵՎ ԱՌՈՂՁՈՒԹՅԱՆ  
ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԴԱՀՊԱՆՄԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ**

---

**ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ  
И ПЕРВИЧНОЙ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ**



**МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ  
ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ  
C A P S**

**Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes  
Периодические синдромы,  
ассоциированные с криопирином**

---

**Семейный холодовой аутовоспалительный синдром  
(крапивница) (FCAS/FCU)**

**Синдром Muckle-Well (MWS)**

**Неонатальное мультисистемное воспалительное  
заболевание (NOMID) – Хронический инфантильный  
нейро-кожно-артикулярный синдром (CINCA)**

**Авторы:** Karen L.W. Durrant RN, BSN – President of The NOMID Alliance, Dr. Raphaela Goldbach-Mansky MD, MHS – U.S. Federal Liaison to The NOMID Alliance, and The NOMID Alliance Medical Advisory Committee: Dr. Hal Hoffman MD, Dr. Kieron Leslie MD, & Dr. Ben Rubin MD

**Перевод:** Центр Медицинской Генетики и Первичной Охраны Здоровья

Ереван - 2015

## АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КРИОПИРИНОМ

Периодические синдромы, или синдромы периодических лихорадок, ассоциированные с криопирином (CAPS), представляют обширную группу аутовоспалительных заболеваний, обусловленных мутациями генов, ответственных за регуляцию иммунного ответа, распознавание и реакцию на поступление инфекционных агентов или стимуляцию различными сигналами, вырабатываемыми клетками человека.



Природа аутовоспалительных заболеваний отличается от аутоиммунных болезней, к которым относятся системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и др., которые развиваются вследствие активации иммунной системы с выработкой антител к антигенам, атакующим здоровые ткани собственного организма.

### ТРИ ИЗВЕСТНЫЕ ФОРМЫ CAPS

- Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS): семейная холодовая крапивница (FCU): синдром семейной холодовой крапивницы (FCUS)
- Синдром Muckle-Well (MWS)
- Неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID): хронический инфантильный нейро-кожно-артикулярный синдром (CINCA)

## К РАЗВИТИЮ CAPS ПРИВОДЯТ МУТАЦИИ ГЕНА *CIAS1*

Разные формы CAPS обусловлены мутациями гена *CIAS1* (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome 1*), известного также как *NLRP3*, *NALP3* или *PYPAF*. Ген, локализованный в хромосоме 1q44, кодирует синтез криопирина, белка семейства сенсоров NLRs (NOD-подобных рецепторов). При воспалительных реакциях криопирин, активируя другие молекулы, координирует развитие воспалительного ответа, образуя координирующую единицу “инфламмасому”, стимулирующую выработку IL-1 $\beta$ , тем самым подавляя инфекционный процесс. В результате мутации гена *CIAS1* формируется инфламмазома криопирина, приводя к стойкой гиперпродукции IL-1 $\beta$ . Тип наследования аутосомно-доминантный с варьирующей экспрессивностью, следовательно, для проявления CAPS достаточно изменение одного аллеля. Разные симптомы CAPS могут проявляться при рождении или в раннем неонатальном периоде и персистировать на протяжении всей жизни. Такими симптомами, характерными для разных форм CAPS, являются сыпь, лихорадка, суставные боли, головная боль, конъюнктивит и т. д.

Мутации гена CIAS1 при NOMID чаще могут возникать спонтанно, а при FCAS и MWS обычно наблюдается передача от одного из больных родителей и в нескольких поколениях.

## ДИАПАЗОН СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ ПРИ CAPS

Заболевания, объединенные в группу CAPS, характеризующиеся аутовоспалительным процессом, отличаются разной степенью тяжести. Ранее, до определения мутаций гена CIAS1, данные заболевания считались отдельными, независимыми синдромами. Углубленные исследования генетических основ CAPS раскрыли возможности для более точной диагностики, ведения и лечения пациентов.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ CAPS		
Легкая FCAS	средняя MWS	тяжелая NOMID

Как видно из таблицы с указанием диапазона степени тяжести разных форм CAPS, более легкой формой является FCAS, при которой воспалительный процесс не вызывает необратимого поражения систем органов. MWS, при определенном сходстве с FCAS, протекает со средней тяжестью, но более интенсивно, со стойким воспалением и поражением внутренних органов, а также с прогрессирующим снижением слуха. Частым осложнением является амилоидоз, приводящий к развитию почечной недостаточности, вследствие накопления амилоидного белка в почках. У пациентов, страдающих MWS, в отличие от NOMID, не развивается хронический асептический менингит. NOMID/CINCA является наиболее тяжелой формой с персистирующим воспалительным процессом, приводящим к поражению многих систем органов. У большинства пациентов отмечается выраженное воспаление головного мозга, суставов, поражение органов зрения и слуха. Частым осложнением является амилоидоз. Пациенты с выраженной клинической картиной, умственной отсталостью средней тяжести и/или когнитивными нарушениями, обычно не доживают до зрелого возраста.

## ДИАГНОЗ CAPS

Сходство в клинических проявлениях отмечается довольно часто. Для дифференциальной диагностики и лечения пациентов необходимо четкое разграничение клинических форм. Ниже приводится таблица со спектром отдельных симптомов, присущих CAPS, и в сочетании с другими аутовоспалительными заболеваниями. Мутации гена CIAS1 выявляются у большинства пациентов, страдающих FCAS или MWS, но в 40% случаев мутаций обнаружить не удастся. Таким образом, клиническая диагностика пока является ведущей и основывается на наличии основных симптомов. Наиболее полная диагностика CAPS, наряду с подробным описанием клинических симптомов, лабораторными анализами, кожной биопсией, тем не менее, основана на генетическом тестировании мутаций.

## ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ВСЕХ ФОРМАХ CAPS

• Сыпь	Периодическая лихорадка	Суставные боли
• Головная боль	Общая слабость	Конъюнктивит

### СЫПЬ ЧАСТО ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ CAPS

У многих пациентов сыпь появляется сразу же после рождения или в раннем детстве. При MWS и FCAS возможно и более позднее появление сыпи. Макулопапулярные элементы покрывают поверхность тела в основном в виде крапивницы, и их интенсивность возрастает в периоды вспышки воспалительного процесса. В большинстве случаев сыпь не сопровождается зудом, однако некоторые пациенты отмечают наличие зуда или ощущение жжения. Биопсия кожи при сыпи выявляет наличие повышенного количества нейтрофилов в эккринных протоках. У некоторых больных, страдающих FCAS, сыпь появляется только в периоды активации воспаления, но, как правило, сыпь наблюдается постоянно, наи более проявляясь в периоды разгара.



*Рис. 1. Характерная сыпь и лицевые дизморфизмы у новорожденного с NOMID - формой CAPS.*

## СЕМЕЙНЫЙ ХОЛОДОВОЙ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ (FCAS)

- Симптомы провоцируются воздействием холода или низкой температуры
- FCAS наследуется в нескольких поколениях
- Не приобретенная холододовая аллергия, (ACU) – “аллергия к холоду”

У больных периодически развиваются перечисленные выше симптомы различной интенсивности через 1-2 ч. после воздействия холода или в условиях низкой температуры. Продолжительность приступа 12-24 ч. Жалобы сопровождаются сыпью не сразу, в отличие от приобретенной холододовой аллергии, а также без серьезных осложнений, присущих MWS и NOMID. Изредка возникает амилоидоз. Больные обычно стараются избегать холода, приема холодной пищи, воздействия кондиционеров, изменений климата, плавания, которые могут привести к появлению лихорадки, сыпи, болей и конъюнктивита.

## СИНДРОМ MUCKLE-WELLS (MWS)

- Симптомы провоцируются воздействием холода, стресса и/или неизвестных факторов
- Прогрессирующее, выраженное снижение слуха в зрелом возрасте
- В большинстве случаев отмечено развитие амилоидоза вследствие повышения уровня амилоида в крови

MWS проявляется приступообразными вспышками сыпи, лихорадки, тошноты, абдоминалгии, цефалгии, слабости, конъюнктивита, сопровождающимися суставными болями. Длительность приступов составляет 1-3 дня, они могут провоцироваться холодом, стрессом, физическими нагрузками, или каким-либо другим неизвестным фактором. Часто развивается прогрессирующая сенсоневральная тугоухость, начинающаяся в молодом возрасте. В 25% случаев развивается амилоидоз вследствие накопления амилоида в результате хронического воспаления, что может в дальнейшем привести к развитию почечной и/или печеночной недостаточности в результате депонирования амилоидного белка в этих органах. Не отмечается хронический асептический менингит, часто встречаемый при NOMID.

#### НЕОНАТАЛЬНОЕ МУЛЬТИСИСТЕМНОЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (NOMID/CINCA)

- Хронический асептический менингит, развивающийся в результате поражения тканей, окружающих мозг
- Папилледема, обнаруживаемая вследствие воздействия повышенного внутричерепного давления на оптический нерв
- Суставные проявления, связанные с усиленным ростом костной ткани и расширением коленной чашечки
- Регулярное повышение лабораторных показателей, характерных при воспалительном процессе
- Отставание в умственном и физическом развитии встречается часто, но не у всех
- Прогрессирующее снижение слуха с раннего возраста

NOMID является наиболее тяжелой клинической формой CAPS, поскольку с раннего детства развивается хроническое воспаление систем органов. Персистирующая сыпь часто усиливается в периоды вспышек лихорадки, в сочетании с различными признаками воспаления. Во многих случаях отмечается хроническое воспаление центральной нервной системы в форме хронического асептического менингита, тяжелых цефалгий, повышения внутричерепного давления, папиллемы, прогрессирующей сенсоневральной тугоухости (с раннего детства); возможно сочетание с когнитивным и ментальным дефицитом. Суставные боли частые и носят персистирующий характер с различной степенью ограничения физической активности. В 50% случаев отмечаются костные изменения и расширение коленных чашечек. Тем не менее, нет абсолютных диагностических критериев поражения костно-суставного аппарата, специфичного для NOMID. Иногда наблюдается общая гипотония, вальгусное или варусное искривление стоп, контрактуры или артралгии.

**Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS)**  
**NOMID/CINCA** **MWS**

<b>ГЕНЫ И ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ</b>	<i>CIAS1/NLRP3/NALP3/PYPAF1</i> А/Д, спонтанные мутации, семейные случаи	<i>CIAS1/NLRP3/NALP3/PYPAF1</i> А/Д, спонтанные мутации, а также встречаемость в семьях
<b>ЭТНИЧНОСТЬ</b>	У представителей всех рас	У представителей всех рас, чаще среди европейцев
<b>ЧАСТОТА МУТАЦИЙ В МИРЕ</b>	1:1 млн мутаций CAPS	1:1 млн описаны группы семей больных
<b>ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СИМПТОМОВ ИЛИ ПРИСТУПОВ</b>	<b>Продолжительные</b> симптомы усиливаются в период атаки, лихорадки, воспаления	2-3 дня. У некоторых пациентов провоцируется холодом
<b>ВОЗРАСТ НАЧАЛА ПРИСТУПОВ</b>	В младенчестве: сыпь и другие симптомы; отклонение от нормы лабораторных показателей	У детей, изредка в зрелом возрасте
<b>СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>		
<b>КОЖА</b>	<b>Всегда</b> - уртикарная сыпь с повышенным содержанием нейтрофилов в эккриных протоках	Уртикарная сыпь с повышением содержания нейтрофилов в эккриных протоках
<b>НЕРВНАЯ СИСТЕМА</b>	Цефалгия, лихорадка, хронический асептический менингит, повышение внутричерепного давления, папилледема	Редко: цефалгия с лихорадкой во время приступа



FCAS/FCU	Другие известные аутовоспалительные синдромы периодических лихорадок		
	FMF (ССЛ)	TRAPS	HIDS
<i>CIAS1/NLRP3/ NALP3/PYPAF1</i> А/Д, встречаемость в семьях, изредка спонтанные мутации	<i>MEFV</i> А/Р, наследуемая периодическая лихорадка	<i>TNFRSF1A</i> А/Д, спонтанные мутации, а также семейные случаи	<i>MVK</i> А/Р
У представителей всех рас, чаще среди европейцев	Армяне, арабы, евреи, турки, и др.	У представителей всех рас	В популяциях Дании и Сев.Европы
1:1 млн и более. В США описано более 300, чаще в больших группах семей	Частота гетерозиготных носителей 1:5-1:7 в определенных этнических группах	Заболевание встречается редко: описано >100 случаев	Неизвестна: Описано <200 случаев (www.hids.net)
12-24 ч. Через 1-3 часа после воздействия холода	12-72 ч.	Несколько дней- недель (3 недели в среднем).	3-7 дн, рецидивы каждые 2-12 недели
У детей, после воздействия холода	У детей	В возрасте 3-х, реже – к 20-ти лет.	У детей
Уртикарная сыпь с повышением содер- жания нейтрофилов в экринных протоках, провоцирующих холодом	2-3 д. во время приступа в области лодыжки эризипелоидная эритема	Мигрирующая болезненная сыпь по всему телу	Дифф. Макуло- папул. Сыпь и кrap-ца,.
Редко: цефалгия с лихорадкой после воздействия холода	Лихорадка, абдоминалгия, острый асептический менингит не характерен	Лихорадка>3 дн., температура >38°, изредка цефалгия	Цифалгия и лихорадка во время атак

<b>ОРГАНЫ СЛУХА</b>	Сенсоневральная тугоухость новорожденных или с раннего детства.	Сенсоневральная тугоухость с манифестацией в зрелом возрасте
<b>ЗРЕНИЕ</b>	Папилледема, увеит, конъюнктивит, снижение зрения	Неинфекционный конъюнктивит эписклерит
<b>ПЛЕВРА</b>	Перикардиальный выпот или перикардит	Редко
<b>БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ</b>	Тошнота, рвота	Абдоминалгия
<b>ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА</b>	Гепато-спленомегалия, лимфаденит.	Редко
<b>КОСТНО/СУСТАВНО / СВЯЗОЧНЫЙ АППАРАТ</b>	Артралгия, вальгус/ варус Искривление стоп, реже контрактура. У 50% разрастания костей колена.	Артралгии в период атаки
<b>ВАСКУЛИТ</b>	Редко	Не наблюдался
<b>АМИЛОИДОЗ</b>	У 2% повышение SAA, амилоидоз	У >25% повышение SAA, амилоидоз
<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ</b>	Хроническое повышение: СОЭ, CRP, SAA, гранулоцитов, лейкоцитов; анемия.	Во время приступа: повышение: СОЭ, CRP, SAA. Лейкоцитоз, гипергаммаглобулинемия

Пониженный слух средней степени, недостоверна связь с воспалением при CAPS	Не наблюдается	Редко	Редко
Неинфекционный конъюнктивит в период атаки	Не наблюдается	Конъюнктивит, периорбитальный отек	Редко
Не наблюдалось	Плеврит - 45% случаев, боль при дыхании, перикардит	Часто	Редко
Не характерно	Асептический перитонит, боль, запоры	Перитонит, диарея, запор	Боль, рвота, диарея
Не наблюдался	Спленомегалия, лимфаденит	Спленомомегалия, лимфаденит	У детей отечность цервикальных лимфатических узлов
Артралгии, боль в период атак.	Моно/поли/ олигоартрит, Артралгия лодыжек	Рец/хр. артрит крупных суставов, миалгия, отеки	Артралгия, симполиары
Не наблюдался	HSP, узелковый периартерит	HSP, лимфоцитарный васкулит	Кожный васкулит реже HSP
Повыш. SAA у некоторых пац. Приводит к амилоидозу	Зависит от генотипа MEFV	>10%, высокий риск при цистеиновой мутации	Редко
Во время приступа: повышение: СОЭ, CRP, SAA, лейкоцитоз	Во время приступа: повышение СОЭ, CRP, SAA, фибриногена, лейкоцитов.	Повышение: СОЭ, ЦРП, SAA, ПМН, лейкоциты, поликлональные гаммопаты	В 80% случаев повышение: СОЭ, CRP. Мевалонатная ацидурия, >реактантов острой фазы

## ДРУГИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ NOMID/CINCA

В некоторых случаях наблюдаются отличительные особенности строения лица, такие как седловидная переносица (рис 1.), что не является решающим критерием для диагностики. Амилоидоз может развиваться на фоне хронического воспалительного процесса в результате повышения уровня амилоида в крови. Возможна также гепато-спленомегалия. Поражение органов зрения обычно в форме конъюнктивита, увеита, воспаления радужной оболочки, персистирующей папиллемы. Наблюдается прогрессирующее снижение зрения в результате поражения оптического нерва из-за стойкого повышения внутричерепного давления на фоне воспаления. Ранняя диагностика и своевременное лечение могут предотвратить или уменьшить проявление некоторых симптомов.

### ЛЕЧЕНИЕ CAPS

- Разработаны новые препараты, направленные на предотвращение передачи клеточных сигналов IL-1 $\beta$  при CAPS.

Описание генных мутаций, ответственных за развитие CAPS, способствовало эффективному поиску оптимальных путей лечения и разработке препаратов, направленных против основного пускового механизма воспалительного процесса – гиперпродукции или гиперсекреции интерлейкина 1 $\beta$  инфламмасомами криопирин. У многих пациентов, страдающих FCAS, MWS и NOMID, отмечен значительный положительный эффект в ходе клинических испытаний различных лекарственных препаратов, блокирующих IL-1 $\beta$ . Пациенты отмечали драматическое улучшение состояния с регрессией большинства проявлений воспалительного процесса на фоне лечения. Однако необходимо проведение дальнейшего исследования.

## НЕОБХОДИМО ДАЛЬНЕЙШЕЕ ИЗУЧЕНИЕ CAPS

Ранняя и корректная диагностика и лечение значительно меняют качество жизни пациентов, уменьшая клинические проявления CAPS, поскольку длительный воспалительный процесс бесспорно обладает повреждающим пролонгированным воздействием, особенно при таких патологиях, как NOMID, MWS. Многие пациенты, страдающие CAPS, долгие годы тяжело страдают без конкретного диагноза и надлежащего лечения, что может оказывать разрушительное влияние на организм. В связи с редкостью данных синдромов, многие врачи не имеют достаточной информации об их существовании, а также не обладают практическими навыками для ведения подобных больных. Следовательно, информации о CAPS чрезвычайно важна для врачей и пациентов. Есть надежда на то, что

при правильном и своевременном лечении возможно предотвращение развития серьезных осложнений у многих пациентов.

Вы можете посетить сайт: [www.nomidalliance.net](http://www.nomidalliance.net) для общения со специалистами по вопросам CAPS . Если **Вы сами являетесь специалистом в этих вопросах**, пожалуйста свяжитесь online.

## **CAPS: РЕДКАЯ ТРУДНОДИАГНОСТИРУЕМАЯ ПАТОЛОГИЯ**

Мутации CAPS встречаются с популяционной частотой 1 на млн по всему миру, тем не менее это только статистические данные. Многие верят, что эти заболевания более распространены, но не диагностируются. Часть пациентов имеют клинические проявления, характерные для более чем одного подтипа CAPS, что может значительно осложнять точную диагностику FCAS, MWS, NOMID. Именно поэтому необходимо понимание и изучение этих редких патологий.

Пациенты с симптомами CAPS **нуждаются в подробном обследовании**, особенно при наличии сыпи с раннего детства, склонной к рецидивированию, и сочетающейся с лихорадкой, артралгиями и воспалением, гиперемией и/или болями в глазах, а также головными болями. Если приступы развиваются после воздействия холода, FCAS является вероятным диагнозом. Несмотря на то, что это редкая патология, ранняя диагностика и адекватное лечение могут помочь пациентам, страдающих CAPS жить, полноценной жизнью.

**Авторы  
выражают благодарность  
всем коллегам,  
работающим в данной области,  
за плодотворное сотрудничество**



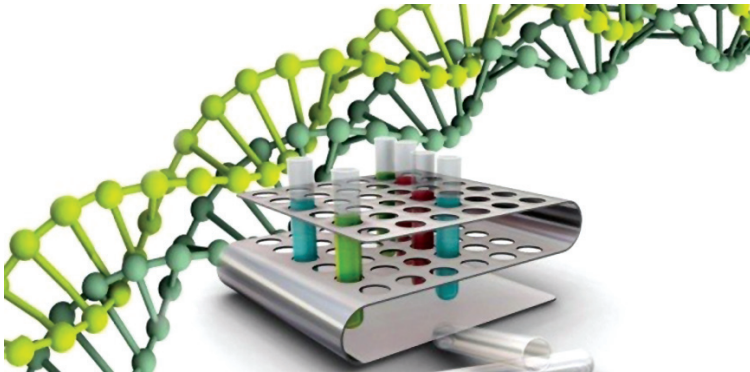


International Scientific  
Technological Center



# **Prospective in Autoinflammation: Genetic and clinical aspects of hereditary periodic fever syndromes**

Scientific Workshop, 9-12 May 2015, Yerevan, Armenia



**Organized by:**  
**Center of Medical Genetics and Primary Health Care**  
**Department of medical genetics of Yerevan State**  
**Medical University**  
**Armenian Association of human genetics**

ք. Երևան, 0001, Արոժյանի փող. 34/3  
г. Ереван, 0001, ул Абовяна 34/3  
Հեռ./Тел.: (+374 10) 54 43 67,  
Ֆաքս/Факс: (+ 374 10) 54 43 66