

## Наследственная холодовая крапивница

**Криопирин-ассоциированный периодический синдром (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) – редкий генетический синдром, который проявляется холодовой крапивницей, выраженной артралгией и иногда почечной недостаточностью и потерей слуха. Уже разработаны лекарственные средства, которые позволяют эффективно контролировать симптомы этой болезни и предупреждать развитие ее тяжелых осложнений, поэтому крайне важным является своевременное выявление этого заболевания.**

CAPS – редкое наследственное воспалительное заболевание с уникальным патофизиологическим механизмом, заключающимся в гиперпродукции интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ).

CAPS включает три синдрома: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Muckle-Wells и мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом (neonatal onset multisystem inflammatory disease, NOMID), которое также известно как хронический инфантильный неврологический, кожный и суставный синдром (chronic infantile neurologic, cutaneous, articular, CINCA). Эти патологические состояния представляют собой континуум тяжести заболевания: FCAS характеризуется наиболее легким течением, синдром Muckle-Wells занимает промежуточное положение, NOMID/CINCA протекает наиболее тяжело. Хотя они описаны как отдельные заболевания, следует отметить определенное совпадение их клинических проявлений.

К гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$ , лежащей в основе перечисленных выше патологических состояний, приводит гиперактивация инфламмосомы, которая чаще всего обусловлена миссенс-мутацией гена, кодирующего криопирин. Эта мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу (I. Aksentjevich et al., 2007). (Инфламмосома – особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который отвечает за запуск воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами или другими триггерами. Миссенс-мутация – точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. – Прим. ред.)

### Клинический случай

Шестидесятилетняя женщина европейской расы обратилась к своему семейному врачу с жалобами на хроническую сыпь и боли в суставах при воздействии холода. Она рассказала, что холод вызывает приступы лихорадки и озноба, сопровождающиеся эритематозной макулопапулезной сыпью (рис.), головной болью и очень интенсивными болями в суставах. Эти симптомы появились еще в детстве и с течением времени усугублялись. Также пациентка сообщила, что и другие члены ее семьи имели такие же симптомы, насколько ей известно, еще



Рис. Уртикарноподобная сыпь у пациентки с CAPS

как минимум в пяти поколениях. Она обращалась за консультацией к нескольким врачам, которые диагностировали разные заболевания, в том числе системную красную волчанку и приобретенную холодовую крапивницу. Больной назначали кортикостероиды и антигистаминные средства, которые оказывали незначительное влияние на выраженность симптомов или оказывались неэффективными. Была выполнена холодовая провокационная проба, показавшая отрицательный результат (отсутствие волдыря).

На основании жалоб, семейного анамнеза и отрицательного результата холодовой провокационной пробы был поставлен предварительный диагноз CAPS. Затем пациентка приняла участие в клиническом исследовании по изучению эффективности анти-ИЛ-1 $\beta$  моноклональных антител, которые обеспечили практически полное купирование симптомов. Проведенное позже генетическое тестирование подтвердило диагноз FCAS.

### Обсуждение и обзор литературы

Холодовая крапивница – неоднородная группа заболеваний, характеризующихся развитием воспаления кожи после воздействия холода. В основе ее развития могут лежать разнообразные причины и механизмы. В настоящее время эти патологические состояния классифицируют на приобретенные и семейные формы. Приобретенная холодовая крапивница может быть как первичной, так и вторичной, то есть развиваться на фоне других заболеваний. Так, причиной развития вторичной холодовой крапивницы могут быть криоглобулинемия, инфекционные заболевания (сифилис, корь, ветряная оспа, гепатит, инфекционный мононуклеоз и др.), а также прием лекарственных препаратов (пенициллина, пероральных контрацептивов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента) (A.A. Wandinger, H.M. Hoffman, 2004).

Тщательный сбор жалоб и анамнеза позволяет установить, является ли холодовая крапивница приобретенной или наследственной. В отличие от большинства приобретенных форм холодовой крапивницы CAPS характеризуется отсроченным ответом на холод. Начало заболевания в раннем возрасте, наличие лихорадки и других симптомов, характерных для CAPS, также могут помочь отличить этот синдром от приобретенной холодовой крапивницы.

Ключевым диагностическим тестом при холодовой крапивнице является холодовая провокационная проба. Для этого холодовой раздражитель, например кубик льда, завернутый в пластиковый пакет, прикладывают на пять минут к коже пациента. Тест считается положительным, если в месте контакта с холодовым раздражителем образуется волдырь. Проба может быть повторена с более коротким временем холодовой стимуляции, чтобы лучше определить степень чувствительности к холоду. Если в пятиминутной пробе получен отрицательный результат, ее можно повторить с десятиминутной стимуляцией (M.A. La Shell et al., 2005).

У пациентов с CAPS в отличие от лиц с приобретенной холодовой крапивницей при проведении холодовой пробы обычно не образуются волдыри в месте контакта с холодовым раздражителем, поскольку симптомы CAPS не опосредованы гистамином. CAPS – это системное воспалительное заболевание, в основе которого лежит мутация гена NLRP3 (CIAS1), наследуемая по аутосомно-доминантному типу или de novo. Мутации в этом гене приводят к продукции измененной формы белка криопирина. Криопирин как компонент NALP3-инфламмосомы активирует каспазу-1, которая в свою очередь активирует выработку ИЛ-1 $\beta$ . Измененный криопирин вызывает гиперактивацию NALP3-инфламмосомы и приводит к гиперпродукции ИЛ-1 $\beta$  (L. Franchi et al., 2009).

Активация инфламмосомы и гиперпродукция ИЛ-1 $\beta$  принимают участие в патогенезе целого ряда заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, подагру и ревматоидный артрит (I. Mitroulis et al., 2010). Недавнее исследование по изучению эффективности анти-ИЛ-1 $\beta$  терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показало улучшение гликемического контроля и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у этой категории больных (C.M. Larsen et al., 2007). В настоящее время продолжают другие исследования, которые помогут лучше оценить потенциал анти-ИЛ-1 $\beta$  препаратов в лечении сахарного диабета.

CAPS – системное воспалительное заболевание, вовлекающее разные органы и системы. Чаще всего поражается кожа с развитием уртикарноподобной макулопапулезной сыпи, как правило, без зуда. В подавляющем большинстве случаев CAPS поражение кожи появляется в первые шесть месяцев жизни (H.M. Hoffman et al., 2001), а у двух третей пациентов с CINCA/NOMID оно есть уже при рождении (A.M. Prieur, 2001).

После воздействия холода сыпь появляется в среднем через два с половиной часа. У лиц с FCAS продолжительность симптомов составляет до 12 ч, а у пациентов с синдромом Muckle-Wells приступы длятся, как правило, 1-2 дня (T.J. Muckle, 1979).

При CAPS также могут иметь место мышечно-скелетные, почечные, неврологические и глазные симптомы. Поражения суставов варьируют от артралгии у лиц с FCAS до выраженной деформации суставов при CINCA/NOMID. Поражение почек часто наблюдается у пациентов с синдромом Muckle-Wells и CINCA/NOMID. Повышение сывороточного уровня амилоида А приводит к развитию амилоидоза почек у 25% пациентов с синдромом Muckle-Wells (T.J. Muckle, 1979). Глазные симптомы представлены конъюнктивитом и эписклеритом, у некоторых пациентов с CINCA/NOMID может развиваться слепота. Прогрессирующая нейросенсорная тугоухость наблюдается у 60% пациентов с синдромом Muckle-Wells (T.J. Muckle, 1979).

Прогресс в понимании патогенеза CAPS позволил разработать эффективное лечение этого заболевания, направленное на блокаду ИЛ-1 $\beta$ . Первым анти-ИЛ-1 $\beta$  препаратом стала анакинра – рекомбинантный антагонист рецептора интерлейкина 1. Изначально он был разработан для лечения ревматоидного артрита, однако продемонстрировал эффективность и при CAPS (P.N. Hawkins et al., 2004; J.B. Ross et al., 2008). Было показано, что

анакинра уменьшает выраженность симптомов этого заболевания и может остановить прогрессирование и обеспечить обратное развитие тугоухости и амилоидоза почек у лиц с CAPS (B.D. Thornton et al., 2007). Однако следует отметить, что улучшение клинической картины сохраняется только при постоянном ежедневном приеме препарата, тогда как его отмена приводит к повторному появлению симптомов (P.N. Hawkins et al., 2004; J.B. Ross et al., 2008).

Новым альтернативным препаратом для лечения CAPS является риланоцепт – димерный гибридный белок, состоящий из лиганд-связывающих доменов внеклеточной части рецептора ИЛ-1, связанных с Fc-частью человеческого IgG1. Это лекарственное средство связывает ИЛ-1 и предотвращает его взаимодействие с рецепторами. Высокое сродство к ИЛ-1 $\beta$  позволяет принимать препарат один раз в неделю (S. Karu, M.E. Vonk, 2009). Наиболее частыми побочными эффектами применяемой терапии являются реакции в месте инъекции и инфекции верхних дыхательных путей (H.M. Hoffman et al., 2008). Безопасность и эффективность риланоцепта была изучена в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых он обеспечил быстрое и устойчивое купирование симптомов CAPS, а также снижение уровня амилоида А и С-реактивного белка в сыворотке крови. Наиболее частыми побочными эффектами терапии риланоцептом являются реакции в месте инъекции и инфекции верхних дыхательных путей (H.M. Hoffman et al., 2008).

Канакинумаб – новейший препарат, разработанный для лечения CAPS. Он представляет собой человеческие анти-ИЛ-1 $\beta$  моноклональные антитела с периодом полувыведения из плазмы от 28 до 30 дней, что позволяет применять его один раз в восемь недель. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применение канакинумаба привело к быстрому и устойчивому снижению воспалительных симптомов и нормализации сывороточного уровня амилоида у пациентов с CAPS. Канакинумаб хорошо переносился больными, при этом отмечено несколько случаев реакций в месте инъекции и небольшое повышение частоты инфекций по сравнению с плацебо (H.J. Lachmann et al., 2009).

### Выводы

При обращении пациента с симптомами, напоминающими холодовую крапивницу, одним из заболеваний, с которым следует проводить дифференциальную диагностику, является CAPS. Как и в описанном случае, симптомы CAPS могут быть ошибочно приписаны другим заболеваниям, в частности приобретенной холодовой крапивнице или системной красной волчанке. Тщательный сбор анамнеза с особым вниманием к срокам появления симптомов после контакта с холодом и наличию похожих симптомов у других членов семьи помогает диагностировать CAPS. В настоящее время уже имеются эффективные анти-ИЛ-1 $\beta$  препараты, способные существенно уменьшить выраженность симптомов CAPS и повысить качество жизни больных.

Список литературы находится в редакции. Journal of Medical Case Reports, 6:70, 2012 г.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

