

Трудности диагностики криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) в условиях реальной практики (клиническое наблюдение)

Е. В. Калинина, И. В. Лекарева, А. Р. Бабаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) относится к аутовоспалительным заболеваниям, которые обычно дебютируют в детском возрасте и характеризуются эпизодами немотивированной лихорадки в сочетании с различными органами поражениями.

Цель – провести анализ клинического случая поздней диагностики криопирин-ассоциированного периодического синдрома, дебютировавшего в детском возрасте.

Материалы и методы. Пациент с клинической картиной СА, неоднократно обращавшийся за медицинской помощью на уровне амбулаторного звена. Для проведения дифференциальной диагностики и верификации диагноза CAPS проведено расширенное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, включая генетический анализ.

Результаты. Клиническое наблюдение продемонстрировало, что, несмотря на классический дебют заболевания в детском возрасте с периодической лихорадкой и отягощенную наследственность, у педиатра не возникло опасений в плане вероятного CAPS. В последующем прогрессирующий характер заболевания, присоединение ярких кожных проявлений, суставного синдрома, поражения глаз и нейросенсорной тугоухости также остались без должного внимания и не стали основанием для направления пациента к ревматологу. Лишь при обнаружении поражения почек и стойких воспалительных изменений в крови возникла мысль о системном ревматическом заболевании. Диагноз CAPS был установлен ревматологом на уровне стационарного звена и подтвержден генетическим анализом. Инициация биологической терапии ингибитором интерлейкина-1 позволила достигнуть быстрого терапевтического эффекта.

Выводы. Запоздалая диагностика орфанных заболеваний остается актуальной проблемой практической медицины. Адекватный анализ клинической картины заболевания и семейного анамнеза чрезвычайно важен для предварительного диагноза криопирин-ассоциированного периодического синдрома. Верификация диагноза проводится с помощью генетического исследования. Своевременная таргетная терапия CAPS необходима для предупреждения необратимых органных поражений, прежде всего амилоидоза почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутовоспалительные заболевания, криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодическая лихорадка, анакинра, амилоидоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) diagnosis in real practice (clinical case)

E. V. Kalinina, I. V. Lekareva, A. R. Babaeva

Volgograd State Medical University Ministry of Health, Volgograd, Russia

SUMMARY

Introduction. Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is an autoinflammatory disease that usually occurs in childhood and is characterized by episodes of unexplained fever combined with various organ lesions.

The aim is to analyze a clinical case of late diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome that debuted in childhood.

Materials and methods. A patient with a clinical picture of CAPS who repeatedly sought medical care at the outpatient level. An extended clinical, laboratory, and instrumental examination, including genetic analysis, was performed to conduct a differential diagnosis and verify the CAPS diagnosis.

Results. The clinical observation demonstrated that despite the classic debut of the disease in childhood with periodic fever and a burdened family history, the pediatrician did not have any concerns about the possible CAPS. Subsequently, the progressive nature of the disease with severe skin manifestations, joint syndrome, eye damage, and sensorineural hearing loss were also neglected and did not considered as a reason for referring the patient to a rheumatologist. It was only when kidney damage and persistent inflammatory changes in the blood were detected that the possibility of a systemic rheumatic disease was suspected. The diagnosis of CAPS was established by a rheumatologist at in-patient clinic and confirmed by genetic test. The initiation of biological therapy with an interleukin-1 inhibitor led to a rapid therapeutic effect.

Conclusions. Late diagnosis of orphan diseases remains an urgent problem in practical medicine. An adequate analysis of the clinical picture of the disease and family history is extremely important for the preliminary diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome. The diagnosis is verified by genetic testing. Timely targeted therapy for CAPS is critical to prevent irreversible organ damage, primarily renal amyloidosis.

KEYWORDS: autoinflammatory diseases, cryopyrin-associated periodic syndrome, periodic fever, anakinra, amyloidosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Аутовоспалительные синдромы (АВС) – группа преимущественно наследственных заболеваний, связанных со спонтанной неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов. Предполагать АВС следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабо-

раторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания [1,2].

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (cryopyrin associated periodic syndrome – CAPS) – группа наследственных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, связанных с мутациями в гене криопирина (Cryopyrin/CIAS 1/NLRP3) [1–3]. CAPS представлен тремя фенотипами, каждый из которых является более тяжелой формой по отношению к предыдущей: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла – Веллса (Muckle – Wells syndrome, MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular, CINCA)/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID) [3–5]. Криопирин играет ключевую роль в развитии генетически детерминированного воспалительного ответа, при активации способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмасомы – в макрофагах и нейтрофилах. Инфламмасома представляет собой многобелковый олигомерный комплекс, участвующий в активации воспалительного ответа, включает NLRP3 (криопирин), вспомогательный белок ASC (апоптоз-ассоциированный регуляторный белок) и прокаспазу-1; способствует продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-18); стимулируют пироптоз – особый вид программируемой клеточной гибели; в норме обеспечивает защиту от чужеродных микроорганизмов (бактерий и вирусов) [6, 7].

Мутации гена NLRP3 приводят к неконтролируемой активации инфламмасомы NLRP3, повышению экспрессии ИЛ-1, развитию клинической картины аутовоспалительного заболевания. С гиперпродукцией провоспалительного цитокина ИЛ-1 связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, сыпь и другие) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, СОЭ, SAA) [7, 8].

Семейная холодовая крапивница (FCAS) – наиболее легкий фенотип. Заболевание начинается у детей старше 6 мес и характеризуется появлением генерализованной уртикарноподобной сыпи спустя 30–60 мин после контакта с холодом. Во время приступа возможны головная боль, конъюнктивит, артралгии. Амилоидоз и нейросенсорная тугоухость для этой формы нетипичны. Из лабораторных маркеров характерны повышение острофазовых показателей: СОЭ, СРБ, SAA, нейтрофильный лейкоцитоз в момент приступа. При гистологическом исследовании кожи выявляются периваскулярная мононуклеарная и нейтрофильная инфильтрация, отек верхних слоев дермы. Подтверждающая диагностика – выявление мутаций в гетерозиготном состоянии в гене криопирина [1, 2, 8].

Синдром Макла – Уэллса (Muckle – Wells, MWS) – промежуточная по тяжести форма заболевания. Дебют возможен в любом возрасте, приступы часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, стрессом, переохлаждением. Во время приступа возможны конъюнктивит, артрит, увеит, лимфаденопатия, боль в животе. Основным отличием этой формы от предыдущей является

персистирующее течение, присоединение нейросенсорной тугоухости, развитие амилоидоза в 25 % случаев. Лабораторная диагностика также неспецифична и аналогична таковой при предыдущей форме. Подтверждающая диагностика та же [1–3, 7, 8].

Синдром CINCA/NOMID – наиболее тяжелая форма CAPS, носит спорадический характер. Клиническая картина этой формы достаточно специфична, поэтому возможна ее клиническая диагностика без генетического подтверждения. Как правило, заболевание начинается с первых часов жизни, появляются лихорадка и уртикарные элементы. Для этого синдрома характерны черепно-лицевой дисморфизм (гипоплазия средней трети лица), выступающий лоб, гидроцефальная форма черепа, скелетные аномалии (гиперплазия и деформация костей, моноартрит с гиперплазией надколенника, хондромы), а также поражение ЦНС – хронический менингит, приводящий к гидроцефалии, атрофии вещества мозга, разной степени задержка интеллектуального развития. Поражение слуха (нейросенсорная тугоухость) также характерно. Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению аутовоспалительных заболеваний, диагноз CAPS может быть установлен при наличии следующих критериев: повышение СОЭ, либо СРБ, либо сыровоточного амилоида А (СОЭ/СРБ/амилоид А) плюс как минимум два признака из следующих шести: уртикарная сыпь (крапивница), эпизоды лихорадки или крапивницы провоцируются холодом (эпизоды холодовой экспозиции), нейросенсорная тугоухость, скелетно-мышечные симптомы (артралгии, артрит, миалгии), хронический асептический менингит, скелетные аномалии. Чувствительность классификационных критериев составляет 81 %, специфичность – 94 % [1, 2, 8, 9].

В основе патогенеза CAPS лежит молекулярный дефект, приводящий к избыточному образованию ИЛ-1 β , что предопределяет выбор таргетной генно-инженерной биологической терапии. Блокирование рецептора ИЛ-1 приводит к развитию быстрого терапевтического эффекта, купированию признаков системного воспаления. Таргетная терапия CAPS является принципиальной терапевтической опцией, и только своевременное назначение патогенетической терапии способствует контролю над заболеванием, улучшению качества жизни и предупреждению развития тяжелых несовместимых с жизнью осложнений [1, 2, 10, 11].

Цель: на примере собственного наблюдения проанализировать трудности диагностического поиска у пациента с криопирин-ассоциированным периодическим симптомом.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение пациента с картиной аутовоспалительного заболевания в форме периодической холодовой лихорадки, рецидивирующей крапивницы, с наличием кожных и суставных проявлений, признаков поражения органов зрения и слуха. Спектр исследований

включал общепринятые методы: тщательный сбор и анализ анамнеза заболевания и жизни, включая семейный анамнез, проведение детального физикального обследования, расширенное лабораторное и инструментальное обследование пациента для исключения инфекционных, онкологических и аутоиммунных процессов, генетический анализ для подтверждения криопирин-ассоциированного периодического синдрома.

Результаты

Пациент А., 41 года, обратился в клинику факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета с жалобами на периодическое повышение температуры (до 2–3 раз в неделю) до фебрильных цифр, на высыпания уртикарного характера, не сопровождающиеся зудом, на коже груди, живота, верхних и нижних конечностей. Кроме того, пациент предъявлял жалобы на покраснение глаз, снижение зрения, «чувство песка» в глазах. Также присутствовали жалобы на снижение слуха в течение последних двух лет, незначительные боли в плечевых, коленных суставах, не связанные с физической нагрузкой.

Анамнез заболевания

Со слов пациента, с раннего школьного возраста стала появляться фебрильная лихорадка на 1–2 дня с периодичностью 1 эпизод в 2–3 месяца, температура проходила самостоятельно или после однократного приема парацетамола. Периодически осматривался педиатром, однако данных за активный инфекционный процесс или любое другое заболевание не выявлялось. Так как аналогичные симптомы были у отца и купировались быстро приемом парацетамола, родители пациента решили, что это генетическая «особенность», и за медицинской помощью в детском возрасте часто не обращались. Впоследствии до 30-летнего возраста приступы лихорадки были нечастыми, однако стали появляться уртикарные высыпания на коже груди, живота, верхних и нижних конечностей, первоначально высыпания быстро проходили и не доставляли значительного дискомфорта. Пациент занимался физическим трудом, с нагрузкой справлялся хорошо.

С 30-летнего возраста эпизоды немотивированного повышения температуры в сочетании с уртикарными высыпаниями на коже стали более выраженными и более частыми, с недостаточным ответом на парацетамол. Кроме того, пациент стал замечать, что работа в холодное время на открытом воздухе провоцирует данные симптомы (профессиональная деятельность связана с монтажом оборудования на открытом воздухе в любое время года). Учитывая учащение приступов лихорадки, уртикарных высыпаний, пациент с января 2017 г. начинает активно обследоваться. Первоначально пациент обращается к аллергологу по поводу уртикарных рецидивирующих высыпаний. Ему устанавливают диагноз острой крапивницы, проводят аллергологические пробы (на сорные, луговые травы, пробы на грибковые, инсектные аллергены, клещи домашней пыли) – все

пробы отрицательные, уровень иммуноглобулина Е в норме. Наряду с этим была полностью исключена паразитарная инфекция (лямблиоз, аскаридоз, эхинококкоз, токсокароз).

В этот период обследования впервые в общем анализе крови обнаружено ускорение СОЭ до 42 мм/час, повышение уровня тромбоцитов до 444×10^6 . Аллергологическая патология была полностью исключена, и пациента направляют к гастроэнтерологу для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта как причины кожных проявлений. Проводится фиброгастроскопия, по результатам которой выявлен смешанный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Была назначена стандартная антихеликобактерная терапия, в последующем контроль с помощью дыхательного уреазного теста показал отсутствие хеликобактерной инфекции, но симптомы заболевания оставались прежними. Была проведена колоноскопия, данных за новообразования и воспалительные заболевания кишечника не обнаружено. Пациент продолжал лечиться парацетамолом в связи с частыми эпизодами лихорадки и сыпи. В 2020 г. приступы повышения температуры и уртикарных высыпаний участились, присоединились глазные симптомы в виде ощущения «песка в глазах», покраснения глаз, пациент стал хуже слышать. Кроме того, появились боли и отечность в правом голеностопном суставе, что заставило пациента обратиться к травматологу-ортопеду. В анализах крови отмечалось повышение С-реактивного протеина до 79,10 мг/л, уровень РФ – 7,6 (референсные значения до 14 МЕ/мл), мочевой кислоты – 375 мкмоль/л, было выполнено МРТ правого голеностопного сустава, заключение: МР-картина энтезита ахиллова сухожилия, ахиллобурсита. В связи с наличием суставного синдрома пациенту проводится терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) – 3 процедуры, на этом фоне отмечается умеренная положительная динамика суставного синдрома. До 2022 г. пациент лечится вновь самостоятельно: по-прежнему купирует приступы повышения температуры приемом парацетамола.

В декабре 2022 г. при обращении к терапевту по поводу лихорадки выполняется общий анализ крови, в котором обнаружено повышение СОЭ до 51 мм/час, лейкоцитоз $11,7 \times 10^6$, тромбоцитоз 419×10^6 , креатинин крови 138 мкмоль/л (референсные значения 74–110 мкмоль/л), в общем анализе мочи выявляется протеинурия до 1 г/сут, микрогематурия – 18–20 эр. в п/зрения, уровень ревматоидного фактора, мочевой кислоты в пределах нормы. Пациент направляется на консультацию к урологу – выполняется УЗИ почек, надпочечников, выявляется конкремент правой почки до 8 мм, новообразований не выявлено. Уровень простат-специфического антигена (ПСА) в крови в пределах нормы. Урологическая патология исключается, пациент был направлен к нефрологу. В феврале 2023 г. проходит обследование у нефролога: уровень суточной протеинурии колеблется от 0,5 до 1 г/сут, креатинин крови 125–155 мкмоль/л,

в анализах крови сохраняется повышенный уровень СОЭ, СРБ, тромбоцитоз. Наряду с этим впервые отмечается повышение артериального давления до 150/90 мм рт. ст., которое пациентом никак не ощущается. Нефрологом устанавливается диагноз хронического диффузного гломерулонефрита, латентное течение, назначается ингибитор АПФ – рамиприл в дозе 5 мг в сутки, курсами сосудистые препараты и рекомендуется консультация гематолога. В марте 2023 г. пациент осматривается гематологом – выполняется исследование на парапротеинемический белок Бенс-Джонса, повторный анализ крови. В результате обследования гематологом гемобластоз исключен, было рекомендовано динамическое наблюдение у нефролога, продолжить назначенную терапию. Параллельно пациент проходит ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлена гемангиома печени, что послужило поводом к дополнительному обследованию для исключения онкопатологии. Выполнен анализ крови на альфа-фетопротеин, который оказался в норме, проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки – патологии не выявлено.

Учитывая рецидивирующий характер высыпаний на коже, пациент вновь обратился к аллергологу-иммунологу, который предположил возможный системный васкулит как причину рецидивирующей уртикарной сыпи. В связи с этим рекомендована биопсия кожи. По данным морфологического исследования от 10.05.2023 выявлен васкулит с минимальной активностью. Определение типа васкулита не представилось возможным. Пациенту рекомендуется использование местных кремов и мазей с содержанием глюкокортикостероидов. До конца 2024 г. пациент продолжал принимать назначенное нефрологом и аллергологом-иммунологом лечение. Несмотря на проводимую терапию, клиническая картина остается прежней. Кроме того, нарастает снижение слуха, больше слева. Пациент обращается к оториноларингологу, выполняется КТ височных костей, КТ пазух носа – патологии не выявлено, установлен диагноз хронической сенсоневральной тугоухости, рекомендована аудиометрия. В анализе крови сохраняются лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ, повышение уровня креатинина при сохраненной скорости клубочковой фильтрации на уровне ХБП С2. В середине 2025 г. пациент вновь обращается к аллергологу-иммунологу, который рекомендовал консультацию ревматолога для исключения системного заболевания соединительной ткани. В мае 2025 г. пациент амбулаторно обращается к ревматологу, устанавливается предварительный диагноз системной красной волчанки, выполняется анализ крови на антинуклеарный фактор (менее 1:160, антитела к нативной ДНК в норме), однако на повторный прием пациент не приходит и продолжает прием парацетамола.

В сентябре 2025 г. пациент впервые обращается в клинику факультетской терапии ВолгГМУ. При первичном осмотре пациента в стационаре с учетом жалоб, анамнеза заболевания, клинических проявлений заболевания был поставлен предварительный диагноз криопирин-ассоциированного периодического синдрома, и пациент был госпитализирован 24.09.2025 в терапевтическое отделение ГКБ «Клиническая больница № 4» г. Волгограда, имеющее в своей структуре ревматологические койки.

Анамнез жизни

Из анамнеза жизни известно, что других хронических заболеваний у пациента нет. Вредные привычки отрицает. Женат. Детей нет. Беременностей у жены не наступало. С супругой наблюдается в центре ЭКО. В результате обследования установлен мужской фактор infertility. Обращает на себя внимание отягощенная



Рисунок. Уртикарная сыпь на коже пациента с криопирин-ассоциированной периодической лихорадкой

наследственность. Отцу пациента в настоящее время 68 лет, у него также в течение всей жизни возникают эпизоды повышения температуры, высыпания на коже, однако они носят более редкий характер, при этом прогрессирует двусторонняя сенсоневральная тугоухость, отец пользуется слуховым аппаратом. Сестра пациента здорова, однако у ее 10-летней дочери также стала периодически повышаться температура в сочетании с высыпаниями на коже. Генетическое исследование у родственников не проводилось.

Данные осмотра

При поступлении в клинику состояние пациента относительно удовлетворительное. Сознание ясное, контакт адекватный, критика сохранена. Температура тела 37,8 °С. Пациент нормостенического телосложения, врожденной патологии опорно-двигательной системы не выявлено, имеется незначительная избыточность массы тела (ИМТ) – 25,6 кг/м². Периферические лимфатические узлы не увеличены. На коже груди, спины, живота, верхних конечностей уртикарные высыпания (рис.). Мышечная система без патологии, развита хорошо. Видимых экссудативных явлений в суставах не выявлено. Движения в суставах в полном

объеме, пальпация их безболезненна. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 уд/мин. Сердце – тоны ритмичные. ЧСС 76 в минуту. АД 130/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Отеков нет.

Данные обследования

При проведении лабораторного обследования в клинике в анализах крови выявлено повышение лейкоцитов до $11,42 \times 10^6$, формула: эозинофилы 2%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 85%, лимфоциты 10%, моноциты 2%, гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,48 \times 10^9$, тромбоциты 495×10^6 , СОЭ 45 мм/час. В биохимическом анализе крови – аспартаттрансаминаза 23,3 Ед/л, аланинтрансаминаза 14,5 Ед/л, креатинин крови 125 мкмоль/л (референсные значения 75–110 мкмоль/л), СКФ 61,2 мл/мин (ХБП С2), мочевиная кислота 199,7 мкмоль/л, глюкоза крови 4,19 ммоль/л, С-реактивный белок 44,4 мг/л, натрий 139 ммоль/л, калий 5,2 ммоль/л, хлор 104 ммоль/л. Пациенту выполнены бактериологический посев мочи – роста не дал, анализ крови на стерильность – роста не дал. В общем анализе мочи наблюдалась протеинурия до 0,28 г/л, эритроцитурия до 15 в п/зрения.

По данным инструментального обследования на ЭКГ выявлена гипертрофия левого желудочка. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 25.09.2025 – в легочной ткани патологические объемные образования, свежие очаговые и инфильтративные изменения не обнаружены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 26.09.2025 выявлены диффузные изменения печени, гемангиомы правой доли печени, диффузные изменения поджелудочной железы, паренхимы почек. Эхокардиографией от 26.09.2025 выявлена нормальная геометрия ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ сохранена, диастолическая функция (ДФЛЖ) не изменена. Камеры сердца не расширены. Регургитация митрального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени. Зоны нарушения локальной сократимости не выявлены.

Генетический анализ: выполнен генетический тест – в 3-м экзоне гена NLRP3 обнаружен патогенный вариант: c778C>T (p.Arg260 Ter; rs121908150) в гетерозиготном состоянии.

Диагноз. На основании жалоб, анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: *криопирин-ассоциированный периодический синдром, клинический вариант Макла – Уэлса, с поражением кожи (крапивница), суставов (артрит, артралгия), органов зрения (рецидивирующий конъюнктивит), органов слуха (сенсоневральная тугоухость), с исходом в возможный амилоидоз почек. Инфертильность.*

Пациенту была назначена терапия генно-инженерным биологическим препаратом из группы ингибиторов интерлейкина-1 β – анакинра в дозе 100 мг/сут подкожно. На фоне курсовой терапии отмечалась быстрая клинко-лабораторная динамика. Уже на 3-й день терапии нормализовалась температура тела, на 5-й день полностью

купированы кожные проявления, и они не рецидивировали, в анализах крови снижение лейкоцитов крови до $7,6 \times 10^6$, тромбоцитов до 400×10^6 , СРБ до 13,5 мг/л, в анализах мочи снизилась протеинурия до 0,2 г/сут.

В дальнейшем планируется перевод пациента на ингибитор интерлейкина 1b – канакинумаб в дозе 150 мг 1 раз в 8 недель.

Обсуждение

Как следует из представленного описания, у наблюдаемого нами пациента CAPS дебютировал в детском возрасте, однако, несмотря на повторные обращения к педиатру и наличие семейного анамнеза, это генетическое заболевание не было заподозрено. В последующем пациент предпринимал многократные попытки установить причину сохраняющихся симптомов и нарастания их частоты и интенсивности с течением времени, особенно с 30-летнего возраста. В число специалистов, участвовавших в консультировании и обследовании пациента, были включены терапевт, дерматолог, аллерголог-иммунолог, гастроэнтеролог, травматолог, уролог, нефролог, оториноларинголог, гематолог, ревматолог.

На этапе амбулаторного обследования в связи с преобладанием в клинике заболевания кожных проявлений пациент длительное время наблюдался у дерматолога и аллерголога, однако проводимая локальная терапия была неэффективной. Относительно благоприятное течение заболевания у наблюдаемого пациента без развития поражения жизненно важных органов не вызывало тревоги у курировавших его специалистов. Основанием к более глубокому анализу клинической картины заболевания на амбулаторном этапе стало повышение острофазовых показателей крови, появление протеинурии, повышение уровня креатинина, развитие артериальной гипертензии, что заставило предположить воспалительное поражение почек (гломерулонефрит), однако генез его не был установлен, и пациент получал только симптоматическое лечение. Пациент проходил обследование и у оториноларинголога, был установлен диагноз «сенсоневральная тугоухость», однако причина появления такой патологии в молодом возрасте не вызвала дополнительных вопросов у специалиста. Уже на амбулаторном этапе было проведено развернутое лабораторное и инструментальное обследование, результаты которого позволяли заподозрить аутовоспалительный синдром, но не был уточнен наследственный анамнез и не принят во внимание системный характер поражения. Заключение ревматолога поликлиники свидетельствует о том, что не исключалось системное заболевание соединительной ткани, хотя пациент не соответствовал диагнозу системной красной волчанки. Тем не менее данное предположение явилось основанием для повторного обращения пациента к ревматологу уже на уровне стационарной специализированной помощи, что позволило прийти к правильному диагнозу.

Следует отметить, что у наблюдаемого пациента длительное время присутствовали типичные клинические проявления CAPS, сочетающиеся с острофазовыми

маркерами воспаления. Диагноз был верифицирован с помощью генетического анализа, который позволил выявить характерную для CAPS мутацию гена NLRP3. Особого внимания заслуживают признаки поражения почек (мочевой синдром в виде стойкой протеинурии, микрогематурии и снижение СКФ), которые, скорее всего, являются следствием амилоидоза почек, вполне вероятного при столь длительном течении заболевания и в отсутствие патогенетической терапии. Диагноз амилоидоза формулируется как предположительный, т. к. верификация амилоидоза почек требует нефробиопсии. Еще одна клиническая ситуация, наблюдаемая у пациента, требует анализа – это мужское бесплодие. Не исключается, что infertility обусловлена прямым воздействием системного аутовоспаления на генеративную функцию. Следует отметить, что при ряде аутовоспалительных синдромов, в частности при семейной средиземноморской лихорадке, встречается феномен infertility как у женщин, так и у мужчин.

Редкая встречаемость криопирин-ассоциированного синдрома и недостаточная информированность врачей различных специальностей об этом орфанном заболевании привели к поздней диагностике CAPS и несвоевременному началу биологической терапии ингибитором интерлейкина-1 β . Тем не менее уже на ранних сроках лечения была получена четкая положительная динамика клинических и лабораторных показателей, что говорит о необходимости длительного применения ингибиторов интерлейкина-1 β для предупреждения рецидивов заболевания и профилактики прогрессирования органических поражений, включая амилоидоз почек.

Выводы

На представленном клиническом наблюдении продемонстрировано, что диагностика аутовоспалительных системных заболеваний, обычно дебютирующих в детском возрасте, как правило, бывает затруднена из-за редкой встречаемости этих болезней, а также из-за недостаточной настороженности специалистов разного профиля, в т. ч. педиатров, в плане периодических лихорадок. У наблюдаемого нами пациента правильный диагноз был установлен спустя 30 лет от дебюта заболевания уже на стадии необратимых органических поражений, таких как сенсоневральная тугоухость, ХБП СЗ, возможный амилоидоз почек. Единственным методом лечения, способным купировать проявления заболевания

и предотвратить или замедлить прогрессирование жизнеугрожающего поражения почек, включая вторичный амилоидоз, является применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов интерлейкина 1 β . Инициация указанной терапии у пациента привела к существенной положительной клинико-лабораторной динамике. Таким образом, повышение информированности врачей различных специальностей о редких аутовоспалительных заболеваниях позволит улучшить диагностику криопирин-ассоциированного периодического синдрома, сократить длинный путь пациента к правильному диагнозу и своевременной инициации наиболее эффективной терапии.

Список литературы / References

1. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы [Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках]. Клинические рекомендации Ассоциации детских ревматологов и Ассоциации медицинских генетиков. 2023 г. Cryopyrin-associated periodic syndromes (Other specified disorders involving the immune mechanism, not classified elsewhere). Clinical guidelines of the Association of Pediatric Rheumatologists and the Association of Medical Geneticists. 2023. (In Russ.).
2. Рамеев В. В., Лысенко А. В. (Козловская), Богданова М. В., Моисеев С. В. Аутовоспалительные заболевания. Клиническая фармакология и терапия. 2020; 29 (4): 49–60. Rameev V. V., Lysenko L. V. (Kozlovskaya), Bogdanova M. V., Moiseev S. V. Autoinflammatory diseases. Clinical pharmacology and therapy. 2020; 29 (4): 49–60. (In Russ.).
3. Козлова А. А., Мамзерова Е. С., Новичкова Г. А., Щербина А. Ю. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 13: 45–49. Kozlova A. A., Mamzerova E. S., Novichkova G. A., Shcherbina A. Yu. Clinical manifestations and therapy of cryopyrin-associated periodic syndromes. Issues of hematology, oncology, and immunopathology in pediatrics. 2014; 13: 45–49. (In Russ.).
4. Заяева А. А., Шадура Д. В., Соколова Л. В., Петров А. В., Тейфукова Э. Н. Разбор клинического случая криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS). Трудный пациент. 2021; 19 (4): 55–59. Zayeva A. A., Shaduro D. V., Sokolova L. V., Petrov A. V., Teifukova E. N. Analysis of a clinical case of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Difficult Patient. 2021; 19 (4): 55–59. (In Russ.).
5. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis. 2015 May; 74 (5): 799–805.
6. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019 Aug; 78 (8): 1025–1032.
7. Liu C, Zhang R, Yi C, Lin Y, Zhang H, Zhang C. Identification of an NLRP3 gene variant in a patient with Muckle-Wells syndrome: a case report and literature review. Pediatr Rheumatol Online J. 2023; 21 (1): 15.
8. Gupta A, Tripathy S. K., Phulvare R. H., Arawat S., Bagri N. K. Cryopyrin-associated periodic fever syndrome in children: a review of clinical cases. Int J Rheum Dis. 2020; 23 (2): 262–270.
9. Mohite RS, Kotecha U, Bhattacharya S. Familial cold autoinflammatory syndrome type 1. Indian J Pediatr. 2021; 88 (8): 834.
10. Салугина С. О., Федоров Е. С., Кузьмина Н. Н., Захарова Е. Ю., Ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014; (4): 17–24. Salugina S. O., Fedorov E. S., Kuzmina N. N., Zakharova E. Yu. Interleukin-1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). Clinical experience. Modern Rheumatology. 2014; (4): 17–24. (In Russ.).
11. Welzel T, Kummerle-Deschner JB. Diagnosis and treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what we know so far. J Clin Med. 2021; 10 (1).

Статья поступила / Received 02.11.2025

Получена после рецензирования / Revised 03.11.2025

Принята к публикации / Accepted 03.11.2025

Сведения об авторах

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-1762-6065

Лекарева Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-3061-1254

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Kalinina Elena V., PhD Med. Associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-1762-6065

Lekareva Irina V., PhD Med. Associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-3061-1254

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Volgograd State Medical University Ministry of Health, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Калинина Е. В., Лекарева И. В., Бабеева А. Р. Трудности диагностики криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS) в условиях реальной практики (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2025; (28): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-15-20>

For citation: Kalinina E. V., Lekareva I. V., Babaeva A. R. Difficulties in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) diagnosis in real practice (clinical case). Medical alphabet. 2025; (28): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-15-20>

