

Код МКБ-10 заболевания и его наименование

D89.8 – Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках).

ОПИСАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Определение.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome) TRAPS – наследственный моногенный периодический лихорадочный синдром, обусловленный мутацией гена рецептора I типа фактора некроза опухоли (ФНО) TNFRSF1A и проявляющийся периодическими эпизодами лихорадки различной длительности, болезненными высыпаниями, интенсивными болями в животе и в груди, поражением глаз и др..

Патогенез.

TRAPS является заболеванием, обусловленным мутацией гена TNFRSF1A. При TRAPS наблюдается атипичная активация иммунитета. Это происходит из-за нарушений в гене рецептора фактора некроза опухоли, участвующего в воспалительном ответе. Точный механизм изменения воспалительного ответа под влиянием мутированного гена до сих пор не установлен. Толчком к развитию приступа заболевания могут служить инфекции, травмы или психологический стресс. Диагноз TRAPS ставится на основании клинической картины и подтверждается методом генетического тестирования.

Клиническая картина.

Основными симптомами являются повторяющиеся приступы лихорадки, которые, как правило, длятся две-три недели, но иногда могут продолжаться в течение более или менее длительного времени. Эти эпизоды сопровождаются ознобом и интенсивной болью мышц туловища и верхних конечностей. Типичная сыпь имеет красный цвет, отличается болезненностью и отражает воспаление подлежащего участка кожи и мышц. Большинство пациентов в начале приступа испытывают глубокие спазматические мышечные боли, интенсивность которых постепенно нарастает, и они начинают мигрировать в другие части конечностей, с последующим появлением сыпи. Сыпь также может носить кольцевидный характер с ажурными краями. Часто у пациентов отмечаются боли в животе разной степени выраженности, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. Для TRAPS-синдрома характерны воспаление оболочки, покрывающей переднюю часть глаза (конъюнктивы) или припухлости вокруг глаз, хотя этот симптом может наблюдаться и при других заболеваниях. Описаны также боли в груди, вызванные воспалением плевры (оболочки, окружающей легкие) или перикарда (оболочки, окружающей сердце). Характерной также является жалоба на боль в области мошонки. Часто возникают артралгии в крупных суставах, редко – артриты (асимметричные моно-олигоартриты крупных суставов), тендиниты (единичные случаи). Тип и продолжительность симптомов и обострений заболевания существенно различаются у разных пациентов.

У некоторых пациентов, особенно в зрелом возрасте, болезнь протекает волнообразно и имеет субхроническое течение, характеризующееся вспышками боли в животе, суставными и мышечными болями, глазными проявлениями с повышением температуры тела или без него и стойким повышением лабораторных показателей воспаления. TRAPS сохраняется на протяжении всей жизни, но с возрастом эпизоды

заболевания становятся легче и реже. Амилоидоз является наиболее тяжелым долгосрочным осложнением при TRAPS-синдроме, отмечающимся у 10-15% пациентов. Амилоидоз обусловлен накоплением в ткани циркулирующего вещества, которое вырабатывается во время воспаления и называется сывороточным амилоидом А. Отложение амилоида А в почках приводит к потере большого количества белка с мочой и прогрессированию почечной недостаточности. Риск амилоидоза обусловлен типом мутации: носительство патогенных аллелей, приводящих к замене цистеинового остатка в белковой молекуле – продукте гена, создают наибольший риск.

Диагностика.

Какие исследования необходимы?

В момент постановки диагноза необходимо исключить заболевания, которые протекают с похожими клиническими проявлениями (инфекционные, аллергические заболевания, острый и хронический остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника, другие ревматические заболевания и др.). Для этого проводится полное обследование, включающее комплекс лабораторных и инструментальных исследований, перечень которых определяет ваш врач-ревматолог в соответствии с клиническими рекомендациями.

Опытный врач заподозрит TRAPS-синдром на основании клинических симптомов, выявленных в ходе объективного осмотра, и семейного анамнеза. Генетический анализ для выявления мутации в гене TNFRSF1A проводится для окончательного подтверждения диагноза в специализированных генетических лабораториях. Лабораторное обследование включает определение уровня острофазовых маркеров заболевания: СОЭ, С-реактивный белок, сывороточный амилоид-А (SAA), которые существенно повышены. Эти анализы периодически повторяются, когда у ребенка проходят симптомы, чтобы проконтролировать, пришли ли эти показатели в норму. Анализ мочи также имеет целью определить присутствие в ней белка и красных клеток крови. Во время приступов возможны временные изменения. У пациентов с амилоидозом высокие уровни белка в моче присутствуют постоянно.

Лечение.

На сегодняшний день не существует методики лечения, которая позволяла бы предотвратить или излечить данное заболевание. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) помогают облегчить симптомы. Высокие дозы кортикостероидов часто эффективны, но постоянное применение этих препаратов может привести к серьезным побочным эффектам.

Наиболее эффективным средством лечения TRAPS в настоящее время является применение ГИБП – ингибиторов ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра). В РФ по показаниям TRAPS зарегистрирован канакинумаб. В ряде исследований было показано, что этот препарат позволяет эффективно контролировать воспалительные проявления при TRAPS, если его вводить посредством подкожной инъекции один раз в 4 недели. Ввиду генетического характера заболевания можно предположить, что фармакологическая блокада ИЛ-1 должна поддерживаться в течение длительного времени, если не всю жизнь.

Специфическая блокада воспалительного цитокина ФНО с помощью растворимого рецептора ФНО (этанерцепт), также является эффективным методом лечения у некоторых пациентов, позволяющим предотвращать приступы лихорадки. Однако в процессе лечения нередко развивается вторичная неэффективность. Препараты на основе моноклональных антител к ФНОα (инфликсимаб, адалимумаб и др.) неэффективны и не показаны для применения при данном заболевании. Было показано, что использование моноклональных

антител против ФНО иногда вызывает обострение заболевания. В некоторых случаях возможно применение колхицина. Терапия метотрексатом, азатиоприном и другими иммуносупрессивными препаратами неэффективна.

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (НПВП)

НПВП – средства для симптоматического противовоспалительного и антипиретического (понижающего температуру) лечения; «симптоматическое» значит, что они не способны вызвать ремиссию заболевания, а лишь купируют симптомы, связанные с воспалением. Наиболее часто применяются диклофенак, нимесулид, мелоксикам, ибупрофен, парацетамол. НПВП обычно хорошо переносятся детьми. Среди побочных эффектов – дискомфорт в области желудка, который чаще встречается у взрослых, чем у детей. Иногда один НПВП может быть эффективен в том случае, когда другой недостаточно эффективен. Комбинирование различных НПВП не показано. Оптимальное воздействие на воспаление суставов отмечается через несколько недель после начала лечения.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды являются наиболее эффективными из доступных противовоспалительных препаратов, но их использование ограничено тем, что длительное их применение сопровождается рядом серьезных побочных явлений, в том числе остеопорозом и замедлением роста. Тем не менее, преимуществом глюкокортикоидов является то, что их можно применять для лечения системных симптомов, которые не поддаются другому лечению, при жизнеугрожающих системных осложнениях, а также как «переходное» лечение в острый период заболевания и в период ожидания появления эффекта от генно-инженерной биологической терапии.

Другие способы лечения

Реабилитация

Реабилитация является важным компонентом лечения. Она включает соответствующие упражнения, а также, при наличии показаний, использование суставных шин для удержания суставов в удобной позе, чтобы предотвратить боль, скованность, мышечные контрактуры и деформации суставов. Реабилитация должна начинаться на ранней стадии и проводиться рутинно для улучшения или сохранения состояния суставов и мышц.

ИСТОЧНИКИ:

1. Клинические рекомендации «Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS) (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках) D89.8» ID 759_1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/759_1
2. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: : ИМА-ПРЕСС 2012.
3. Efthimiou P, SpringerLink (Online service). Auto-Inflammatory Syndromes Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2019.
4. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, et al. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. Front Immunol 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.00344
5. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A, editors. Textbook of Autoinflammation. Cham: : Springer International Publishing 2019. doi:10.1007/978-3-319-98605-0

6. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of pediatric rheumatology. 8th ed. Philadelphia: : Elsevier, Inc 2020.
7. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis 2014;73:2160–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184

КУДА ОБРАЩАТЬСЯ:

список медицинских (федеральных / региональных), иных учреждений (если имеется в силу специфики заболеваний)

ШАБЛОН МАРШРУТИЗАЦИИ:

Первичный визит к педиатру

Осуществляется по месту жительства в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную помощь. При наличии признаков заболевания пациент направляется к врачу-ревматологу по месту жительства.

Первичный визит к врачу-ревматологу

Осуществляется по месту жительства в медицинских организациях, оказывающих амбулаторную помощь. Врач-ревматолог определяет необходимость срочной госпитализации в стационар или назначения дополнительного обследования с целью диагностики, подтверждения или исключения диагноза.

Помощь в стационаре

Пациент с установленным диагнозом ревматического заболевания направляется в профильное отделение (ревматологическое отделение или отделение, которое имеет в составе ревматологические койки).

Диагностика и лечение тяжелых и сложных вариантов заболевания, а также назначение/коррекция генно-инженерных биологических препаратов проводится при участии медицинских организаций федерального подчинения (в том числе с помощью телемедицинских технологий).

Проведение молекулярно-генетических исследований

В настоящее время молекулярно-генетические исследования для подтверждения диагноза аутовоспалительного заболевания в Российской Федерации можно провести бесплатно.

Получить всю информацию о диагностике аутовоспалительных заболеваний, а также бланки информационного согласия пациента, направление на исследование, вы можете, позвонив по номеру бесплатной Горячей линии

Горячая Линия предназначена исключительно для медицинских работников.

Тел. 8-800-100-15-92 в рабочие дни с 08.00 до 18.00 по Московскому времени.

Установление диагноза и динамическое наблюдение

С момента установления диагноза и назначения лечения пациент находится на диспансерном наблюдении врача-ревматолога по месту жительства.

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ:

Что такое периодический лихорадочный синдром, обусловленный мутацией гена рецептора I типа фактора некроза опухоли TRAPS синдром?

TRAPS является редким наследственным генетическим заболеванием, которое характеризуется повторяющимися эпизодами повышения температуры тела, мышечными и суставными болями, припуханием суставов, болью в животе, головной болью и кожной сыпью. Частота развития обострений TRAPS колеблется от одного в несколько недель до одного в несколько лет. Длительность приступов составляет от 7 до 20 дней. Симптомы заболевания у каждого пациента могут различаться. На поздних стадиях заболевания может отмечаться нарушение функции почек. Подобные случаи можно наблюдать у членов одной и той же семьи.

Как часто встречается это заболевание?

TRAPS считается редким заболеванием и встречается с частотой 1 на 1 000 000 человек и является вторым по частоте наследственным синдромом периодической лихорадки после семейной средиземноморской лихорадки. Подавляющую часть пациентов составляют европейцы, однако в других этнических группах встречается все больше случаев. Во всем мире диагностировано более 1000 случаев TRAPS. Заболевание поражает оба пола в равной степени и начинается, как правило, в детстве, хотя были описаны также пациенты, у которых данное заболевание развилось в зрелом возрасте.

Каковы причины заболевания?

TRAPS является заболеванием, обусловленным мутацией гена TNFRSF1A. При TRAPS наблюдается атипичная активация иммунитета. Это происходит из-за нарушений в гене рецептора фактора некроза опухоли, участвующего в воспалительном ответе. Точный механизм изменения воспалительного ответа под влиянием мутированного гена до сих пор не установлен. Толчком к развитию приступа заболевания могут служить инфекции, травмы или психологический стресс. Данных в пользу того, что время года или климат влияет на течение болезни, нет.

Диагноз TRAPS ставится на основании клинической картины и подтверждается методом генетического тестирования.

Является ли это заболевание наследственным?

TRAPS наследуются как аутосомно-доминантное заболевание. Это означает, что болезнь передается одним из родителей, у которого имеется заболевание и который является носителем аномальной копии гена TNFRSF1A. Родители также могут быть носителями мутации, не имея признаков заболевания. Поскольку у каждого человека имеется 2 копии всех наших генов, риск передачи мутировавшей копии гена TNFRSF1A от родителя, который является его носителем, а значит и риск передачи болезни каждому ребенку, составляет 50%. Следует отметить, что не у всех носителей мутантных генов, даже в семьях, в которых имеются повторные случаи TRAPS, развивается клиническая картина заболевания. Тем не менее, вероятность постановки диагноза TRAPS возрастает, если кто-то из ближайших родственников имеет данное заболевание или является носителем измененного гена. Могут возникать и мутации de novo (новые); в этих случаях ни один из родителей не имеет заболевания и не является носителем мутации в гене TNFRSF1A, но нарушение гена появляется при зачатии. В таком случае риск развития TRAPS у другого ребенка носит случайный характер.

Является ли это заболевание инфекционным?

TRAPS не является инфекционным заболеванием. Эта болезнь может развиваться только у лиц с генетическими нарушениями.

Одинаково ли проявляется заболевание у всех детей?

Проявления TRAPS-синдрома варьируют у каждого пациента в плане продолжительности каждого приступа и длительности бессимптомных периодов. Сочетание основных симптомов также изменчиво. Возможно, эти различия отчасти объясняются действием генетических факторов.

Каков долгосрочный прогноз заболевания?

Долгосрочный прогноз TRAPS зависит от течения заболевания, воспалительной активности во время и, особенно, между приступами, от варианта генетической мутации. На качестве жизни могут сказываться повторяющиеся эпизоды лихорадки и других проявлений. На долгосрочный прогноз может повлиять развитие амилоидоза и нарушение функции почек. Лечение блокаторами ИЛ-1 значительно улучшает прогноз при TRAPS.

Как насчет нетрадиционных методов лечения/дополнительной терапии?

Есть много дополнительных и альтернативных методов лечения, и это может ввести в заблуждение пациентов и их семьи. Подумайте хорошенько о рисках и преимуществах применения такой терапии, поскольку ее эффективность не доказана и может обходиться дорого как в плане времени, нагрузки на ребенка, так и в денежном выражении. Если вы хотите разобраться в возможностях дополнительных и альтернативных методов лечения, пожалуйста, обсудите эти варианты со своим детским ревматологом. Некоторые методы лечения способны взаимодействовать с обычными лекарствами. Большинство врачей не будут против альтернативных методов лечения при условии, что вы будете следовать рекомендациям врача. Очень важно не прекращать прием лекарств, прописанных врачом. Когда лекарства, такие как ГК, необходимы, чтобы держать болезнь под контролем, то прекращение их приема может оказаться очень опасным, если заболевание по-прежнему находится в активной фазе. Пожалуйста, обсудите вопросы, которые вас беспокоят в отношении назначенного препарата, с врачом вашего ребенка.

Каковы основные побочные эффекты лечения?

Препараты, используемые при лечении TRAPS, как правило, хорошо переносятся. Непереносимость со стороны желудка – самое частое побочное действие НПВП (которые именно поэтому необходимо принимать с пищей) – у детей отмечается менее часто, чем у взрослых. НПВП могут вызывать повышение уровня некоторых ферментов печени в крови, но это редкое явление при приеме препаратов.

Длительное применение ГК в высоких дозах сопровождается рядом значимых побочных эффектов. Они включают задержку роста и остеопороз. Высокие дозы ГК вызывают заметное повышение аппетита, что в свою очередь может привести к ожирению. Поэтому важно поощрять детей есть пищу, которая может удовлетворить их аппетит без увеличения потребления калорий.

ГИБП, как правило, хорошо переносятся, по крайней мере, в первые годы лечения. Пациентов необходимо тщательно контролировать на предмет возможного возникновения инфекций или других нежелательных явлений. Тем не менее, важно понимать, что опыт применения лекарственных средств, используемых для лечения CAPS, ограничен количественно и по времени (биологические препараты стали доступны только с 2000 года).

Когда необходимо начинать лечение?

В настоящее время существуют отечественные, международные и национальные рекомендации, которые определяют сроки начала лечения. Лечение должно быть назначено сразу после установления диагноза.

Как долго необходимо продолжать лечение?

Лечение длительное. Его продолжительность определяется лечащим врачом на основании состояния пациента.

Как может болезнь повлиять на ребенка и повседневную жизнь семьи?

Непредсказуемый характер эпизодов TRAPS означает, что трудно определить влияние, которое он может оказывать на повседневную жизнь. У некоторых пациентов обострения развиваются каждые шесть недель, тогда как у других приступы лихорадки могут не повторяться в течение многих лет, что позволяет им жить полной жизнью. Частые и продолжительные приступы нарушают нормальную жизнь семьи и могут отражаться на работе родителей или пациента. Часто имеет место значительная задержка с установлением правильного диагноза, что влечет за собой волнения родителей, а иногда и проведение ненужных медицинских процедур. Данное заболевание нельзя излечить, но можно многое сделать, чтобы уменьшить его влияние на повседневную жизнь. Важно наладить крепкие и доверительные отношения с медицинскими специалистами, занимающимися лечением TRAPS, это поможет существенно повысить самочувствие и качество жизни в целом.

Как насчет школы?

Частые приступы вызывают проблемы с посещением школы. При эффективном лечении пропуски занятий в школе становятся более редкими. Для детей с хроническими заболеваниями важное значение имеет продолжение обучения. Учителя должны быть проинформированы о болезни и о том, что нужно делать в случае, если приступ начинается в школе. 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.

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. Приветствуются занятия спортом/физическая активность, однако тип физической нагрузки должен быть подобран индивидуально, например, йога и легкие упражнения, которые будет проще выполнять регулярно. Тем не менее, в период острой фазы необходимо ограничить физические нагрузки или обеспечить отдых.

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.

Может ли климат влиять на течение болезни?

Нет, не может.

Можно ли ребенку делать прививки?

Ребенок, может быть, и должен быть вакцинирован; однако лечащего врача нужно информировать о наличии заболевания, прежде чем ребенку будет проведена вакцинация, чтобы можно было предоставить надлежащие рекомендации на индивидуальной основе. Не рекомендуется применение живых вакцин.

Как насчет половой жизни, беременности, контрацепции?

До сих пор информация по этому вопросу в литературе отсутствует. Пациенты с TRAPS-синдромом могут вести нормальную половую жизнь и иметь собственных детей. Тем не менее, они должны знать о наличии 50% вероятности того, что болезнь передастся их ребенку. Пациентам необходимо предложить генетическое консультирование, чтобы обсудить этот аспект с детьми и членами их семей. 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.

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЕ ФОНДЫ ИЛИ НКО:

1. Межрегиональная благотворительная общественная организация содействия в реализации социальных программ в области медицины и здравоохранения «ВОЗРОЖДЕНИЕ»
<https://childhope.ru/>
vk.com/vozhrozhdenie2007
t.me/childhope
2. Профильная некоммерческая организация «Ассоциация детских ревматологов»
<https://aspirre-russia.ru/>