
В помощь практическому врачу

УДК 616-002.77

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ВРАЧА

Р. Р. Шильяев¹, доктор медицинских наук,
Е. Б. Копилова², доктор медицинских наук,
Е. В. Харитонов¹, кандидат медицинских наук,
И. В. Менагаришвили²

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ Ивановской области «Областная детская клиническая больница», 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 7

РЕЗЮМЕ Рассмотрены наиболее часто встречающиеся у детей аутовоспалительные синдромы – генетически детерминированные состояния, характеризующиеся непровоцируемыми приступами воспаления, которые манифестируют рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Описан клинический случай семейной средиземноморской лихорадки у ребенка.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, рецидивирующая лихорадка, семейная средиземноморская лихорадка.

* Ответственный за переписку (corresponding author): тел.: (4932) 56-45-80.

Так называемые возвратные, или периодические, лихорадки относятся к группе «аутовоспалительных болезней», концепция которых была сформулирована в 1999 г. Согласно современным воззрениям, под термином «аутовоспалительные болезни человека» (*human autoinflammatory diseases* – HAIDS) понимается гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления с рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при этом отсутствуют маркеры аутоиммунного или инфекционного процесса.

Существующая классификация аутовоспалительных заболеваний включает 21 нозологическую форму: кроме врожденных периодических лихо-

радных синдромов, это комплементзависимые, гранулематозные, метаболические заболевания, болезни накопления и др. У врача-педиатра наибольший интерес вызывают синдромы, которые сопровождаются пиками лихорадки и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую и потому требующей дифференциальной диагностики. В последние десятилетия природа большинства из них была разгадана: они связаны с мутациями генов, продукты которых участвуют в регуляции воспалительных реакций. Основное звено патогенеза – гиперактивация естественного (антигеннеспецифического) иммунитета, ведущий медиатор воспаления – интерлейкин-1 β . При этих заболеваниях наблюдается гиперпродукция острофазовых реактантов – С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А и др. Отсут-

Shilyaev R. R., Kopilova E. B., Kharitonova E. V., Menagarishvily I. V.

RECURRENT FEVERS IN PEDIATRICIAN'S PRACTICE

ABSTRACT Predominated in childhood autoinflammatory syndromes – genetically determined states which were characterized by unprovoked inflammation attacks which manifested by recurrent fever and clinical symptomatology which resembled rheumatic manifestations in absence of autoimmune and infectious causes – were considered. Clinical case of family Mediterranean fever in a child was described.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, recurrent fever, family Mediterranean fever.

ствии высоких титров аутоантител или активации антигенспецифических клеток отличает аутовоспалительные нарушения от аутоиммунных болезней.

Несмотря на клинические различия, все аутовоспалительные синдромы характеризуются однотипной симптоматикой:

- рецидивирующие лихорадки;
- воспаление серозных оболочек;
- мышечно-суставные симптомы;
- разнообразные сыпи;
- гиперпродукция острофазовых белков (СРБ, амилоида А, гаптоглобина и др.), увеличение СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом в период криза;
- отсутствие эффекта от антибиотиков;
- возможное развитие амилоидоза;
- этническая приуроченность (семейной средиземноморской лихорадкой болеют армяне, греки и азербайджанцы, периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли, страдают ирландцы, шотландцы; гипер-IgD-синдром – «голландская болезнь»).

Гипер-IgD-синдром (гипериммуноглобулинемия D с приступами лихорадки, HIDS) впервые описан J. W. V. van der Meer в 1984 г. Это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся повторяющимися эпизодами лихорадки в сочетании с головной болью, лимфаденопатией, артралгией, желудочно-кишечными расстройствами (боли в животе, диарея, тошнота) без воспаления брюшины и кожными высыпаниями. Заболевание дебютирует, как правило, в возрасте до года и чаще поражает жителей Западной Европы. Ответственным за развитие гипер-IgD-синдрома является ген, локализованный на длинном плече 12-й хромосомы (12q24), кодирующий синтез мевалонаткиназы. Продолжительность приступов – 3–7 дней, пароксизмы наблюдаются с периодичностью 4–6 недель. Провоцировать возникновение приступов могут стресс, операция, травма, вакцинация. Типичные приступы начинаются внезапно с подъёма температуры тела. Боли в животе, диарея, рвота, артралгия встречаются в 70–80% случаев. Почти у всех пациентов во время атаки заболевания отмечается генерализованная лимфаденопатия, у половины – спленомегалия, в 80% случаев – пятнистая или пятнисто-папулёзная сыпь локального характера, почти у 70% больных – проявления артрита, обычно симметричные, с поражением крупных суставов. Отмечено, что кожные и суставные симптомы разрешаются медленно. Лабораторным критерием диагностики является: повышение уровня сывороточного IgD выше 100 МЕ/мл.

В 80% случаев отмечается повышение уровня IgA, в 40% – IgG. Для заболевания характерны увеличение СОЭ, лейкоцитоз. Развитие амилоидоза при данной патологии не типично; обычно с возрастом выраженность приступов уменьшается, явления артрита не оставляют деструктивных изменений. В лечении применяют стероидные гормоны в высоких дозах.

Синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 1 (TRAPS-синдром – tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome, семейная ирландская лихорадка – familial hibernian fever) – синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген, отвечающий за данную патологию, локализован в коротком плече 12-й хромосомы (12p13). Этот ген (TNF RSF1A) кодирует рецептор фактора некроза опухоли 1 типа (ФНО-1). Атаки обусловлены значительным снижением уровня растворимой фракции рецептора ФНО 1, которая играет роль ловушки для фактора некроза опухоли и проявляется приступами лихорадки, болями в животе и локальными миалгиями. Также характерны эпизодические эритематозные поражения, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отёк, синдром отёчной мошонки, олигоартралгия. Продолжительность атак вариабельна (от одного дня до нескольких месяцев), в среднем – две-три недели. Провоцирующими факторами являются стресс, повышенное физическое и эмоциональное напряжение. При лабораторном обследовании во время атаки выявляют увеличение уровня белков ответа острой фазы. Прогноз определяется развитием системного АА-амилоидоза, наиболее часто поражаются печень и почки. В лечении применяются глюкокортикостероиды в высоких дозах, в последние годы показан хороший эффект антицитокиновых препаратов. Например, применение этанерцепта способствует обратному развитию или замедлению прогрессирования системного АА-амилоидоза.

Семейный холододвой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) – редкая аутосомно-доминантно наследуемая патология с высокой степенью пенетрантности, также связанная с мутацией в гене CIAS1. Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся недомоганием, ознобом, артралгией, миалгией, появлением уртикарной сыпи, может сочетаться с явлениями конъюнктивита и периартикулярным воспалением. Данный симптомокомплекс развивается приблизительно через 1,5 часа после экспозиции на холоде, при повышенной влажности либо при резкой смене температуры окружающей среды. Приступ за-

болевания длится около 24 часов. Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом. Атака сопровождается повышением уровня лейкоцитов периферической крови, СОЭ, белков острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид А); однако в сыворотке крови не выявляются холодовые агглютинины и криоглобулин. Для лечения успешно применяют рекомбинантный антагонист ИЛ-1Р.

Синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом (PFAPA – *periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*, синдром Маршалла). Формально синдром Маршалла в группу наследственных периодических синдромов не входит, так как при этой патологии не обнаружен наследуемый генетический дефект. Наследственную предрасположенность можно проследить у некоторых пациентов в виде рецидивирующего афтозного стоматита либо хронического тонзиллита у родителей. В 1987 г. G. S. Marshall et al. впервые описали у 12 детей хронический синдром, характеризующийся периодическими эпизодами высокой лихорадки продолжительностью 3–6 дней, которые повторяются каждые 3–8 недель в сочетании с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом. Чаще этот синдром встречается у мальчиков. В 1989 г. были определены диагностические критерии синдрома, которые были модифицированы спустя 10 лет:

- периодическая фебрильная лихорадка;
- начало заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет);
- симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта при отсутствии инфекции, а также минимум один из следующих клинических симптомов: афтозный стоматит; шейный лимфаденит; фарингит/тонзиллит;
- исключена циклическая нейтропения;
- наличие бессимптомных интервалов;
- нормальный рост и развитие.

Для синдрома Маршалла характерен повторяющийся в точности период между атаками. Как правило, родители больного могут предсказать день начала следующего приступа. Эта особенность отличает заболевание от всех других периодических синдромов. В начале очередной атаки отмечается недомогание, повышенная утомляемость, раздражительность. Боли в животе, сопровождающие лихорадочный период, обычно средней интенсивности и не требуют консультации хирурга. Афты проявляются не у всех больных, обычно это мелкие, не более 5 мм, несгруппированные, множественные поражения слизистой полости рта, которые возникают в первый день приступа, их саморазрешение происходит в течение

5–10 дней. При лабораторном исследовании выявляется лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ. Традиционное использование антипиретиков (парацетамол, ибупрофен и т. п.) даёт минимальный и непродолжительный эффект. Лечение антибиотиками не влияет на выраженность и частоту приступов болезни. Применение кортикостероидов в момент приступа (преднизолон 1–2 мг/кг/сут) позволяет прервать течение приступа, однако, как правило, не предотвращает последующих. Иногда на фоне терапии преднизолоном изменяется периодичность приступов. Проведение тонзиллэктомии позволяет прервать течение заболевания и является наиболее успешным методом лечения (эффективно в 68–90% случаев). Прогноз заболевания в целом благоприятный. Несмотря на то что заболевание носит хронический характер, возможно самопроизвольное выздоровление в течение 5–10 лет.

Семейная средиземноморская лихорадка (*familial mediterranean fever*) – наиболее часто встречающаяся патология, которая поражает преимущественно представителей национальностей, проживающих в зоне средиземноморского бассейна (Армения, Турция, Израиль, арабские страны), однако может наблюдаться и в других регионах мира. Характер наследования – аутомно-доминантный, причина – мутация в гене MEFV, локализованном на коротком плече 16-й пары хромосом и кодирующем белок пирине. Пирин присутствует в нейтрофилах и их клетках-предшественниках; полагают, что пирин уменьшает выраженность воспалительного процесса, особенно нейтрофильную реакцию, так что его дефект или отсутствие сопровождается неорганическим воспалением. Наиболее распространённая мутация – M694V (замена метионина на валин) встречается у 80% лиц с периодической болезнью и ассоциируется с тяжёлым течением заболевания и высоким риском развития амилоидоза.

У 90% пациентов заболевание начинает проявляться в детском и юношеском возрасте и характеризуется короткими по продолжительности (от 6 до 96 часов) приступами лихорадки в сочетании с серозитами (перитонит, плеврит, артрит). Боли в животе – наиболее часто встречающийся симптом при данной патологии (у 95%), нередко болевой синдром настолько выражен, что больные подвергаются неоправданным оперативным вмешательствам в связи с развитием картины «острого живота». Для 75% пациентов характерно поражение крупных суставов (коленного, голеностопного, лучезапястного) по типу моноартрита. Боли в груди, обусловленные развитием одностороннего плеврита, описаны в 30% случа-

ев. Эризипелоидные кожные высыпания, локализующиеся в основном на нижних конечностях, встречаются (по разным данным) у 7–40% больных.

Частота возникновения приступов вариабельна. Острые приступы сопровождаются полиморфно-ядерным лейкоцитозом, увеличением СОЭ, во время приступов также отмечается возрастание содержания фибриногена плазмы крови, гаптоглобина, С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, сиаловых кислот и церрулоплазмина. Как правило, все эти показатели возвращаются к норме в период между приступами. Прогноз при данной патологии определяется развитием амилоидоза с преимущественным поражением почек. До внедрения в лечебную практику колхицина у 60% пациентов амилоидоз развивался после 40 лет. Терапия колхицином в дозе 0,02–0,03 мг/кг/сут (максимум – 2 мг/сут) уменьшает выраженность и частоту приступов заболевания, а также, что более важно, предотвращает развитие почечной недостаточности и раннего летального исхода от амилоидоза. Колхицин неэффективен при уже развившейся атаке, в этом случае наиболее выраженное действие оказывает приём нестероидных противовоспалительных средств.

Представляем пример клинического наблюдения ребенка 3 лет с семейной средиземноморской лихорадкой.

Девочка 3 лет армянской национальности впервые поступила в ГБУЗ Ивановской области «Областная детская клиническая больница» с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, артралгию, миалгию, вялость, бледность кожных покровов, с изменениями в моче. Из анамнеза заболевания известно, что за два месяца до поступления в стационар имел место эпизод повышения температуры тела до фебрильных цифр в течение 3 дней, который сопровождался болями в животе, рвотой. Температура тела нормализовалась без лечения, приступ абдоминальной боли купировался самостоятельно. Подобная симптоматика вновь повторилась спустя месяц. Ребенок был осмотрен детским хирургом, исключена острая хирургическая патология. При обследовании в амбулаторных условиях в общем анализе крови выявлены нейтрофилез, увеличение СОЭ до 39 мм/ч, в общем анализе мочи – эритроцитурия (24–27 в поле зрения). Изменения в моче (протеинурия – 0,066 г/л, эритроцитурия – сплошь в поле зрения в общем анализе) впервые были выявлены в возрасте 1 года.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от первой беременности, протекавшей с гестозом первой половины. В срок 29 недель бе-

ременности мать ребенка перенесла отит, в 36 недель – ОРЗ. Девочка родилась недоношенной, на 36–37-й неделе беременности, с массой тела 3 кг, длиной 51 см. На первом месяце жизни лечилась в стационаре по поводу конъюгационной желтухи, перинатального поражения центральной нервной системы, двустороннего катарального отита. Грудное вскармливание получала до 1 месяца, затем переведена на вскармливание адаптированной смесью. Прикормы были начаты в обычные сроки. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: на первом году жизни отмечались четыре эпизода повышения температуры тела, которые были связаны либо с ОРЗ, либо с дентацией. В 5 месяцев перенесла шейный гнойный лимфаденит, в 1 год – кишечную инфекцию. В 2 года 9 месяцев диагностирован интерстициальный нефрит. Семейный анамнез подробно уточнить не удалось. Отец и мать армянской национальности считают себя здоровыми.

Состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Ребенок вялый, капризный. Аппетит снижен. Кожные покровы бледные. В зеве обнаружена гиперемия миндалин. Лимфатические узлы пальпируются по основным группам без особенностей. При перкуссии легких выявляется ясный легочный звук. При аускультации выслушивается пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется на 2,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Суставы визуально не изменены, температура над ними не изменена. Движения сохранены в полном объеме. Мочеиспускание свободное, дизурии, отеков нет. Стул оформленный. В течение первых 3 дней лечения в стационаре сохранялась фебрильная температура, при этом отмечались артралгии и миалгии. Спустя 3-е суток температура тела нормализовалась, артралгии и миалгии купировались самостоятельно, самочувствие ребенка нормализовалось. Через две недели без видимой причины вновь отмечался эпизод повышения температуры тела до 38°C в течение 2 дней, сопровождавшийся вялостью, бледностью кожи, болью в животе. Симптомы вновь купировались самостоятельно.

Результаты обследования: при поступлении в крови при общем анализе обнаружены нейтрофилез, увеличение СОЭ до 39 мм/ч; при биохимическом анализе – рост уровня СРБ до 12 мкг/мл, остальные показатели (общий белок, мочевины, креатинин, креатинфосфокиназа, холестерин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, мочевая кислота) – в пределах нормы; титр антистрептолизина О – 65 ед./мл (норма – до

100 ед./мл); в моче при общем анализе количество эритроцитов – 30–40 в поле зрения; при анализе по Нечипоренко: количество лейкоцитов – 500, эритроциты в большом количестве; исследование крови методом ИФА на наличие вируса Эпштейна – Барр и ЦМВ – результат отрицательный; циркулирующих иммунных комплексов – 84 ед. (норма – 30–90 ед.). По данным УЗИ почек выявлена пиелозктазия справа. Проведенная цистография, экскреторная урография патологии не выявили.

Предварительный диагноз: «периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)?». **Сопутствующий диагноз:** «интерстициальный нефрит, токсико-аллергический вариант, без нарушения функции почек».

Предварительный диагноз установлен на основании:

- данных генеалогического анамнеза – принадлежности родителей к армянской национальности;
- наличия характерных клинических признаков болезни: периодические эпизоды лихорадки, возникающие без видимой причины и строгой периодичности и продолжающиеся 2–3 дня, которые сопровождаются болевым синдромом (абдоминальным, артралгиями, миалгиями), хорошее самочувствие во внеприступный период;

ЛИТЕРАТУРА

1. Клочкова, У. Н. Периодическая болезнь у детей. Клинический случай / У. Н. Клочкова, И. М. Важнова [Электронный ресурс] // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 1, № 1. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2008/04/>
2. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению / под общ. ред. А. А. Бара-

– данных лабораторного исследования: обострение заболевания сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом, увеличением СОЭ, наличием СРБ.

Данный случай имеет некоторые **клинические особенности**, которые могут заставить врача усомниться в правильности диагноза. Имевшаяся у девочки патология почек несколько затрудняла диагностику заболевания.

С целью уточнения диагноза было рекомендовано генетическое обследование, которое было проведено в Московском центре молекулярной генетики. В результате прямого автоматического секвенирования всего 10 экзона гена MEFV, в котором локализовано более 90% мутаций, регистрируемых при периодической болезни, обнаружена мутация M694V в гомозиготном состоянии. Диагноз «периодическая болезнь» был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Ребенку рекомендован постоянный прием колхицина в дозе 1,0 мг в сутки.

Конечно, представленные заболевания в общей популяции встречаются достаточно редко, однако актуальность темы обусловлена ранним дебютом патологии и в большинстве случаев – серьезным прогнозом для здоровья больных. Своевременно и правильно поставленный диагноз, а также выбор адекватной терапии позволят улучшить качество жизни этих пациентов.

нова, В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе. – М. : Союз педиатров России, 2011. – 228 с.

3. Периодические синдромы / О. В. Барабанова [и др.] // Трудный пациент. – 2007. – № 2.
4. Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний у детей / Н. Н. Кузьмина [и др.] // Коллоквиум. Педиатрия. – 2008. – № 4.