

У.Н. Клочкова, И.М. Важнова

Научный центр здоровья детей, РАМН, Москва

Периодическая болезнь у детей. Клинический случай

Контактная информация:

Клочкова Ульяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 10.11.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Пациенты с периодической болезнью (ПБ) встречаются достаточно часто в отдельных этнических группах. Однако, актуальность темы обусловлена еще и ранним дебютом патологии и в большинстве случаев — серьезным прогнозом для жизни пациента, при условии позднего выявления заболевания и лечения. Нередко ошибки диагностики могут приводить к необоснованным оперативным вмешательствам.

Ключевые слова: периодическая болезнь, дети.

Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, протекающее в виде приступов, основой которых является спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. Данная патология распространена преимущественно среди древних народов Средиземноморья. Наиболее часто она встречается у евреев-сефардов, армян, арабов, греков, турков и других народов Кавказа. Высокая частота редких генных болезней в отдельных этнических группах

объясняется эффектом родоначальника и дрейфом генов в изолированных популяциях. Отбор в таких случаях имеет меньшее значение. Во всех случаях речь идет о достаточно выраженной брачной изоляции, иногда даже вне географических ограничений.

В основе периодической болезни лежит точечная мутация в гене белка пирина, расположенного в коротком плече 16-й хромосомы рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и туберозного склероза. Пирин — белок первичных гранул нейтрофилов, активно участвующий в процессе воспаления. Нарушение структуры этого белка приво-

U.N. Klochkova, I.M. Vazhnova

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Periodic disease in children. Clinical case

Patients with periodical disease (PD) are found frequently enough in specific ethnic groups. The relevance of this topic, however, is also driven by an early debut of pathology and in most cases by a serious prognosis for the patient's life in the event of late disease detection and treatment. It is not uncommon that diagnostic errors may result in unjustified operational intervention.

Key words: periodical disease, children.

дит к повышению выработки противовоспалительных медиаторов в лейкоцитах, активации микротубулярного аппарата и спонтанной дегрануляции первичных гранул лейкоцитов, активации молекул адгезии и усиленному хемотаксису лейкоцитов, результатом чего является воспаление.

Наиболее распространены 3 мутации — М 6801, М 694 V, V 726 A, им более 40 000 лет. Мутация М 6801 встречается у армян, а М 694 V и V 726 A у всех этнических групп. При приступе периодической болезни выброс медиаторов и развитие асептического воспаления обуславливает повышение числа нейтрофилов и уровня острофазовых белков в периферической крови. Воздействие медиаторов воспаления приводит к развитию болевого синдрома, а большого количества эндогенных пирогенов — к развитию лихорадки.

Чаще всего периодическая болезнь дебютирует у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет и характеризуется короткими по продолжительности (от 6 до 96 ч) приступами лихорадки в сочетании с серозитами (перитонит, плеврит, артрит). Возникновению приступов предшествует наличие провоцирующих факторов в анамнезе — стресс, операция, травма, вакцинация. Боли в животе — наиболее часто встречаемый симптом при данной патологии (у 95% пациентов), нередко болевой синдром настолько выражен, что пациенты подвергаются неоправданному оперативным вмешательствам в связи с развитием картины острого живота. Для 75% больных характерно поражение крупных суставов (коленного, голеностопного, лучезапястного) по типу моноартрита. Боли в груди, обусловленные развитием одностороннего плеврита, описаны у 30% пациентов. Эризипеловидные (рожистые) кожные высыпания, локализующиеся в основном на нижних конечностях, отмечают (по разным данным) у 7–40% больных. Частота возникновения приступов достаточно вариабельна.

Острые приступы болезни сопровождаются полиморфноядерным лейкоцитозом, увеличением СОЭ; во время приступного периода также отмечается возрастание содержания фибриногена плазмы крови, гаптоглобина, С-реактивного белка, альфа1-антитрипсина, сиаловых кислот и церулоплазмينا. Как правило, все эти показатели возвращаются к норме в период между приступами [1]. Органами-мишенями при амилоидозе чаще всего становятся почки и сердце. Поражение почек проявляется нефротическим синдромом, гематурия и артериальная гипертензия для пациентов с периодической болезнью не характерны [2].

Диагностика периодической болезни включает:

Анамнез

Наибольшее значение имеют национальность ребенка, наследственность. Характерный анамнез жизни и заболевания ребенка: частые «простуды» с лихорадкой, боли в животе и суставах, перенесенные оперативные вмешательства.

Клиническая картина

- приступы лихорадки с болевым синдромом;
- неэффективность антибиотиков и антипиретиков;
- хорошее самочувствие во вне приступный период.

Лабораторные данные

- лейкоцитоз с нейтрофиллезом;
- увеличение СОЭ;
- снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов и повышение ее активности в крови в момент приступа: нормализация показателей вне приступа.

Генетическое исследование

Выявление гомозиготного носительства мутаций М 6801, М 694 V, V 726 A делает диагноз периодической болезни 100%. Однако иногда при типичной клинике и анамнезе выявляется гетерозиготное носительство мутаций [7].

Эффект от терапии колхицином

Прогноз при данной патологии определяется развитием почечного амилоидоза. Синтез амилоида осуществляется из воспалительного сывороточного белка-предшественника — АА-протеина, который образуется вследствие асептического воспаления серозных и синовиальных оболочек при спонтанной дегрануляции нейтрофилов во время приступа периодической болезни. Утилизация АА-протеина осуществляется макрофагами, которые из него синтезируют нерастворимые фибриллы АА-амилоида, откладывающиеся в межклеточном пространстве. Это обуславливает значительное внеклеточное накопление АА-амилоида в органах, имеющих фиксированные макрофаги (в первую очередь, в почках, печени и селезенке), что приводит к тканевой деструкции и органной недостаточности. Амилоидоз при периодической болезни относится к группе АА-амилоидозов и носит вторичный (реактивный) и системный характер [1–3]. При отсутствии почечного амилоидоза возможен благоприятный прогноз.

Как правило, большинство пациентов с периодической болезнью страдают от ошибочных диагнозов и связанного с ними неправильного лечения. Для исключения подобных эпизодов, хотим представить вашему вниманию следующий клинический случай.

В консультативно-диагностический центр обратились родители девочки 5 лет из азербайджанской семьи. Жалобы: с 4-летнего возраста у девочки стали отмечаться периодические подъемы температуры до 39°C (1–2 раза в месяц), сопровождающиеся болями в области голеностопных суставов. При обследовании по месту жительства выявлялись изменения в анализах крови в виде ускоренного СОЭ до 40 мм в час. Боли в суставах в течение последних 2 мес стали носить постоянный характер и беспокоили ребенка, как правило, в вечернее время.

Из анамнеза жизни: ребенок от 3 беременности, протекавшей нормально, самостоятельных родов, масса тела при рождении 3200, длина 52 см. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Семейный анамнез подробно уточнить не удалось. Мать и отец ребенка считают себя практически здоровыми.

При осмотре: состояние ребенка удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Дыхание через нос свободное. Миндалины ярко гиперемированы, разрыхлены, отмечаются беловатые наложения. В легких при аускультации везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги по средне-ключичной линии.

Селезенка не увеличена. Суставы визуально не изменены, температура над ними не изменена, движения сохранены в полном объеме. Мочеполовые органы сформированы правильно. Отеков, дизурии нет. Стул регулярный. Результаты проведенного обследования: иммунологическое исследование крови: IgG — 1170 мг% (норма — 823–869 мг%), IgM — 265 мг% (норма 94–100 мг%), IgA — 96 мг% (норма — 77–90 мг%), титр антистрептолизина О — 5 Ед/мл (до 100 ед/мл), ревматоидный фактор 13 Ед/мл (норма — до 20 ед/мл), циркулирующие иммунные комплексы 702 мВ (норма — 109–352 мВ). Биохимический анализ крови: общий белок — 79 г/л (норма 60–80 г/л), креатинин — 44 мкмоль/л (44–88 мкмоль/л), мочевины — 3,4 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 115 ЕД (60–400 ЕД), амилаза — 41 ЕД (25–125 ЕД), глюкоза — 4,69 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л). В общем анализе мочи гематурия — до 34,1 мкл (норма 22,7 мкл). При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря — признаки кристаллурии. Биохимия мочи — ураты 1580,32 мкмоль/сут (норма — до 2000 мкмоль/сут), кальций 4,06 ммоль/сут (норма — до 4,00 ммоль/сут), фосфаты 9,63 ммоль/сут (норма — до 21,0 ммоль/сут). Консультация ЛОР-врача — гипертрофия небных миндалин 2 степени, кандидоз, аденоиды 2 степени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян В. М., Акопян Г. С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: МИА. 2000.
2. Барабанова О. В., Коноплева Е. А., Продеус А. П. и др. Периодические синдромы. Журнал «Трудный пациент». Архив № 2-2007.32. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001.
3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993.
4. Кузьмина Н. Н., Мовсисян Г. Р. PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит — Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), или син-

Предварительный диагноз: периодическая болезнь, артропатия.

Сопутствующий диагноз: кандидоз небных миндалин. Гипертрофия небных миндалин 2 степени. Аденоиды 2 степени.

При молекулярно-генетическом обследовании девочки выявлена мутация гена M 694 V в гетерозиготном состоянии.

Окончательный клинический диагноз: Периодическая болезнь, суставной синдром, активная стадия.

Сопутствующий диагноз: Кандидоз небных миндалин. Гипертрофия небных миндалин 2 ст. Аденоиды 2 ст.

Данный клинический случай имеет некоторые клинические особенности, которые могут заставить врача сомневаться в диагнозе. Суставной синдром у данного ребенка носил не периодический, а постоянный характер. У девочки отмечались выраженные изменения со стороны ЛОР-органов, что могло затруднить постановку диагноза. При проведении дифференциального диагноза рекомендовано проведение генетического обследования.

В заключение хочется сказать, что периодическая болезнь встречается в общей популяции довольно редко, однако актуальность темы обусловлена ранним дебютом патологии и в большинстве случаев — серьезным прогнозом для здоровья больного. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволяют улучшить качество жизни пациента.

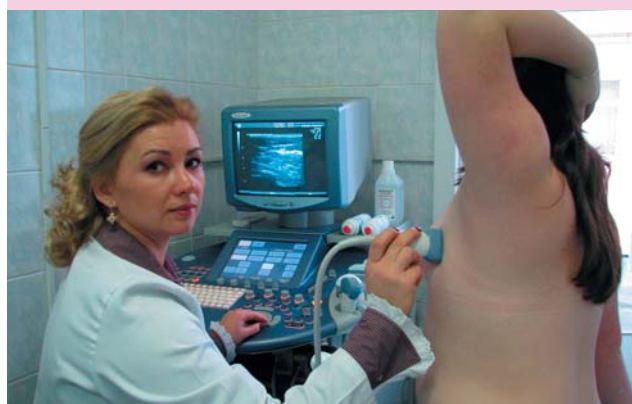
дром Маршалла, у детей. Научно-практическая ревматология / Ассоциация ревматологов России (М.), Институт ревматологии РАМН (М.). 2005. № 5. С. 80–83.

5. Фёдоров А. М., Таточенко М. Д., Бакрадзе М. Д. и др. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (PFAPA) // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2006. № 6.

6. Berlucchi M., Nicolai P. PFAPA syndrome // Orphanet. 2004. 01.

7. Drenth P. H., van der Meer. Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis // BMJ. 2000. 320. 1091–1092 (22 April).

Информация для педиатров



Маммология для подростков и их родителей

- Коррекция развития молочных желез в пубертатном возрасте.
- Профилактическое лечение девушек и женщин из групп риска по наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы.
- Осмотр молочных желез у беременных и подготовка к лактации.
- Контроль молочных желез во время лактации и прекращение кормления.

Женщинам в репродуктивном возрасте рекомендуется посещение врача сразу же по окончании менструации.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.