

Периодические синдромы

О.В. Барабанова^{1,2}, Е.А. Коноплёва¹,
А.П. Продеус^{2,3}, А.Ю. Щербина^{2,3}

¹ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента
Здравоохранения г. Москвы
²ФГУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии
и иммунологии Росздрава
³РГМУ, Москва

Лихорадка – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в практике врача. Чаще всего она носит инфекционный генез, однако есть целый ряд неинфекционных заболеваний, также сопровождающихся лихорадкой.

Лихорадка – это системная защитная реакция организма, выражающаяся в повышении температуры тела выше 38,0 °C в результате перестройки центра терморегуляции гипоталамуса, под воздействием различных веществ, называемых пирогенными факторами. В качестве внешних пирогенных агентов могут выступать бактериальные токсины, вирусы, грибы, простейшие, различные химические вещества и другие факторы. Попадая в организм, первичные пирогены вызывают образование вторичных эндогенных пирогенов, в связи с чем происходит перестройка активности холодо- и теплочувствительных нейронов центра терморегуляции, понижается порог чувствительности к холоду и нормальная температура среды воспринимается как пониженная. В результате происходит увеличение теплопродукции и уменьшение теплоотдачи и как следствие – повышение температуры тела (см. рисунок).

В зависимости от причины возникновения различают инфекционные и неинфекционные лихорадочные состояния. Лихорадка инфекционного происхождения развивается, как следует из названия, в ответ на воздействие патогенных микроорганизмов и продуктов их распада. Неинфекционные лихорадки возникают при воздействии различных факторов, вызывающих повреждение тканей и асептическое воспаление, например при ожогах, механических травмах, массивных кро-

воизлияниях, обширных инфарктах, аллергических реакциях, аутоиммунных процессах и др. Таким образом, врачу, наблюдающему пациента с лихорадкой, приходится проводить дифференциальный диагноз целого ряда заболеваний.

В настоящее время выделяют группу врождённых, так называемых периодических (или аутовоспалительных) синдромов, течение которых характеризуется периодической лихорадкой в сочетании с симптомами системного воспаления. На этих заболеваниях хотелось бы остановиться подробнее. По последней классификации Европейского общества иммунодефицитов аутовоспалительные заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям. Они обусловлены генетическим нарушением взаимодействия регуляторов воспаления и возникают при отсутствии патогена. При некоторых из них возможно развитие амилоидоза. При этом у пациентов не определяются признаки аутоиммунной агрессии (аутоантитела, аутореактивные Т-лимфоциты). К группе аутовоспалительных заболеваний относятся семейная средиземноморская лихорадка (FMF), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), гипер-IgD-синдром, синдром Макл-Веллса (MWS), хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA/ NOMID), семейная холодовая крапивница (FCU/ FCAS).

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever) – наиболее часто встречаемая из описываемых патологий, которая поражает преимущественно национальности, проживающие в зоне средиземноморского бассейна (еврей-сефарды, турки, армяне, северные африканцы и арабы), хотя можно найти описание случаев и у евреев-ашкенази, греков, русских, болгар, итальянцев. Частота встречаемости – 1:1000 – 1:100000. В русскоязычной литературе встречается в основном под названием «периодической болезни».

Ген, дефект которого обуславливает данное заболевание, локализован на коротком плече 16 хромосомы (16p13.3), обозначается как MEFV, экспрессируется преимущественно в гранулоцитах и кодирует протеин, называемый пирин (или маренострин). На основании различных исследований предполагается, что пирин играет негативную регуляторную роль в развитии воспалительного процесса. Наиболее распространённая мутация – M694V (замена метионина на валин) 1 встречается у 80 % обследованных с периодической болезнью и ассоциируется с тяжёлым течением заболевания и высоким риском развития амилоидоза.

Заболевание начинает проявляться у 90 % пациентов 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 встречаемый симптом при данной патологии (у 95 %), нередко болевой синдром настолько выражен, что пациенты подвергаются неоправданному оперативному вмешательству 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. Эризипелоидные кожные высыпания, локализующиеся в основном на нижних конечностях, отмечают (по разным данным) у 7–40 % больных. Частота возникновения приступов достаточно вариабельна.

Острые приступы сопровождаются полиморфной ядерным лейкоцитозом, увеличением СОЭ, во время приступов также отмечается возрастание

Рисунок. Механизм развития лихорадки



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.

Прогноз при данной патологии определяется развитием амилоидоза с преимущественным поражением почек. До внедрения в лечебную практику колхицина амилоидоз развивался у 60 % пациентов 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 не эффективен при уже развившейся атаке, в этом случае наиболее выраженное действие оказывает приём нестероидных противовоспалительных средств.

Гипер-IgD-синдром (гипериммуноглобулинемия D с приступами лихорадки, HIDS) впервые описан Van de Meer в 1984 г. Гипер-IgD-синдром – 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 хромосомы (12q24), кодирующий синтез мевалонат-киназы. Следствием генетического дефекта является увеличение концентрации в моче мевалоновой кислоты, диагностируемое при обследовании лиц с данной патологией на фоне приступа. Каким образом дефицит мевалонат-киназы вызывает развитие данной клинической патологии и повышение уровня IgD, до сих пор неизвестно.

Продолжительность приступов при данном заболевании составляет 3–7 дней, пароксизмы наблюдаются с периодичностью 4–6 недель. Часто возникновению приступов предшествует наличие провоцирующих факторов в анамнезе – стресс, операция, травма, вакцинация. Типичные приступы начинаются внезапно с подъёма температуры. Боли в животе, диарея, рвота, артралгия встречаются в 70–80 % случаев. Часть пациентов подвергались повторным лапаротомиям в связи выраженностью болевого синдрома, при этом отмечались лишь признаки мезентериального лимфаденита. Почти у всех пациентов во время атаки заболевания отмечается генерализованная лимфаденопатия и у половины – спленомегалия, пятнистая или пятнистопапулёзная сыпь локального характера – в 80 % случаев, почти у 70 % больных – проявления артрита, обычно симметричного, с поражением крупных суставов, при этом отмечено, что кожные и суставные симптомы разрешаются медленно.

Лабораторным критерием диагностики является определение повышенного уровня сывороточного IgD выше 100 UI/ml, в 80 % случаев также отмечается повышение IgA и в 40 % – IgG. Также во время приступа отмечается повышение СОЭ, лейкоцитоз. Примечательно, что развитие амилоидоза при данной патологии практически не встречается; обычно с возрастом выраженность приступов уменьшается, явления артрита не оставляют деструктивных изменений. В лечении применяют высокодозовые стероидные гормоны.

Синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухолей, TRAPS-синдром (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 – Associated Periodic Syn-

drome, семейная ирландская лихорадка – Familial Hibernian fever) представляет собой синдром с аутосомно-доминантным типом наследования.

Ген, отвечающий за данную патологию, локализован в коротком плече 12 хромосомы (12p13), этот ген (TNF RSF1A) кодирует рецептор фактора некроза опухоли 1 типа (ФНО-1). Атаки при этом заболевании обусловлены значительным снижением уровня растворимой фракции рецептора ФНО 1, которая играет роль ловушки для фактора некроза опухолей.

Впервые случай данной патологии был описан в семье ирландцев, что и предопределило название этого синдрома, в дальнейшем сходная клиническая картина была описана в семьях австралийцев – выходцев из Шотландии под названием «семейная периодическая лихорадка», при последующем исследовании было отмечено, что этнической предрасположенности к данной патологии не наблюдается.

Состояние характеризуется приступами лихорадки, болями в животе и локальными миалгиями. В клинике данного заболевания также описаны 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. Стресс, повышенное физическое и эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами. При лабораторном обследовании во время атаки выявляют увеличение уровня белков ответа острой фазы.

Прогноз определяется развитием системного АА амилоидоза, при котором наиболее часто встречаются поражения печени и почек.

В лечении применяются высокие дозы глюкокортикостероидов, в последние годы показан хороший эффект антицитокиновых препаратов. Например, применение этанерцепта способствует обратному развитию или замедлению прогрессирования системного АА амилоидоза.

Отдельно в группе наследуемых периодических лихорадочных состояний выделяют периодические синдромы, ассоциированные с мутацией гена CIAS1 (CAPS – CIAS1 Associated Periodic Syndromes): синдром Макл-Веллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID/CINCA).

Ген CIAS1 локализован в длинном плече 1 хромосомы (1q44) и кодирует белок под названием криопирин. Роль криопирин в клетке до конца еще неизвестна. На основании имеющихся сведений предполагается, что он вовлечён в регуляцию апоптоза и сигнального пути воспалительного ответа через активацию каспаз.

Синдром Макл-Веллса – редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. У больных наблюдается постоянное увеличение продукции ИЛ-1 β , не связанное со стимуляцией клеток-продуцентов воздействием патогенных факторов. Оно возникает в результате повышенного уровня процессинга предшественника ИЛ-1 b под влиянием каспазы-1 (ИЛ-1-конвертазы), превращающей предшественника ИЛ-1 β и ИЛ-18 в биологически активные зрелые формы этих цитокинов.

В клинике отмечаются атаки лихорадки, сопровождающиеся артралгией, крапивницей, явлениями конъюнктивита, реже – микрогематурия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, боли в животе. В некоторых описаниях встречаются дополнительные симптомы, характерные для родственных синдромов CAPS: провокация холодом, неврологические проявления.

При лабораторном обследовании во время приступа выявляют повышение уровня С-реактивного протеина, лейкоцитоз.

Прогноз определяется глухотой, развивающейся вследствие атрофии слухового нерва, симптомами прогрессирующего мультиорганного амилоидоза АА типа.

В терапии применяются стероиды в высоких дозах; с успехом нашел своё применение рекомбинантный антагонист ИЛ-1R (анакинра), назначение этого препарата больным приводит к исчезновению воспалительных симптомов уже через день после начала лечения.

Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA syndrome, chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome, NOMID/IOMID, Neonatal/Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease, младенческое периодическое системное воспалительное заболевание) – редкое тяжёлое воспалительное заболевание, также ассоциированное с мутацией гена CIAS1.

Клиническая картина характеризуется атаками уртикарных высыпаний, воспалительными поражениями глаз, прогрессирующим поражением суставов и нервной системы. Макулопапулёзные, уртикарные высыпания часто присутствуют уже при рождении, однако их проявления в дальнейшем могут варьировать. Поражения суставов различны по степени выраженности. Поражение нервной системы проявляется в виде хронического менингита, что ведёт к прогрессирующим неврологическим нарушениям (эпилепсия, гидроцефалия, атрофия коркового вещества). С возрастом могут также прогрессировать нейросенсорная глухота и ослабление зрения. Дети чаще рождаются недоношенными; при исследовании плаценты в некоторых случаях отмечают признаки воспаления, аномалии строения.

При лабораторном обследовании отмечают неспецифические признаки воспаления: анемию, лейкоцитоз, нейтрофиллёз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня острофазовых белков.

Для лечения применяют глюкокортикостероиды, рекомбинантный антагонист ИЛ-1R.

Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) – редкая аутосомно-доминантно наследуемая патология с высокой степенью пенетрантности, также связанная с мутацией в гене CIAS1. Этот синдром характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся недомоганием, ознобом, артралгией, миалгией, появлением уртикарной сыпи, может сочетаться с явлениями конъюнктивита и периартикулярным воспалением. Данные клинические проявления развиваются приблизительно через 1,5 часа после экспозиции на холоде, при повышенной влажности либо при резкой смене температуры окружающей среды. Приступ заболевания длится около 24 часов. Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом. Как и при всех аутовоспалительных заболеваниях, атака сопровождается повышением уровня лейкоцитов периферической крови, СОЭ, увеличением уровня белков острой фазы (СРБ, сывороточный амилоид А); однако в сыворотке крови не отмечается холодовых агглютининов и криоглобулина.

Для лечения успешно применяют рекомбинантный антагонист ИЛ-1R.

Синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом, PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis, синдром Маршалла) формально в группу наследственных периодических синдромов не входит, так как при этой патологии

не обнаружен наследуемый генетический дефект, но в связи со сходством клинической картины он здесь описан. Наследственную предрасположенность можно проследить у некоторых пациентов в виде рецидивирующего афтозного стоматита либо хронического тонзиллита у родителей.

В 1987 г. Marshall et al. впервые описали у 12 детей хронический синдром, характеризующийся периодическими эпизодами высокой лихорадки продолжительностью 3–6 дней и повторяющейся 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.

Диагностические критерии синдрома Маршалла (PFAPA syndrome) (Thomas et al., 1999):

- 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 синдром Маршалла от всех других периодических синдромов.

В начале очередной атаки больные отмечают недомогание, повышенную 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 до 5 мм несгруппированные, возможно, множественные поражения слизистой полости рта, которые возникают в первый день приступа, их саморазрешение происходит в течение 5–10 дней. При лабораторном исследовании часто отмечается лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение 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. Попытки применения циметидина, учитывавшие его иммуномодулирующие свойства (повышение хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, повышение активности лизосомальных ферментов нейтрофилов) с целью контроля возникновения очередных пароксизмов заболевания приносили эффект лишь в ограниченном числе наблюдений. 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.

В заключение хочется сказать, что описанные заболевания встречаются в общей популяции до-

статочно редко, однако актуальность темы обусловлена ранним дебютом патологии и в большинстве случаев – серьёзным прогнозом для здоровья больных. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволят улучшить качество жизни этих пациентов.

Рекомендуемая литература

1. Арутюнян В.М., Аюбян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: МИА, 2000.
2. 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 синдром 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., Николаев А.С., Степаненкова Л.П., Митюшин И.Л., Чигибаева Е.В. 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. 01/2004.
7. Drenth P.H., van der Meer. Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis // BMJ 2000;320:1091–1092 (22 April).
8. Drewe E., Huggins M.L., Morgan A.G., Cassidi M.J., Powel R.J. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford). 2004 Aug 17
9. Dobu C., Cuisset L., Delpech, Grateau G. TNFSR1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis // J Nephrol 2003;16:435–437.
10. Fox R.I. A journey from bedside to bench and back again // Am Soc

Hematol Educ Program. 2005:74–81.

11. Haas N., Kuster W., Zuberbier T., Henz B.M. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin finding compatible with cold air urticaria in a large kindred // Br J Dermatol. 2004 Jul;151 (1):99–104.
12. Hawkins P.N., Lachmann H.J., Aganna E., McDermott M.F. Spectrum clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra // Arthritis Rheum. 2004Feb;50(2):607–12.
13. Klasen Ina S., Goertz Joop H.C., van de Wiel Gertrude A.S. et al. Hyper-Immunoglobulin A in the Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 01/2001, p.58–61, Vol.8, № 1.
14. Leone V., Presani G., Perticarari S., Tomamasini A., Crovella S., Lenhardt A., Picco P., Lepore L. Chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: CD10 over-expression in neutrophils is a possible key to the pathogenesis of the disease // Eur. J. Pediatr. 2003 Oct.
15. Masson C., Simon V., Hoppe E., Insalaco P., Cisse I., Aurdan M. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): definition, semiology, prognosis, pathogenesis, treatment, and place relative to other periodic joint diseases // Joint Bone Spine. 2004 Jul.
16. McDermott M.F., Aksentijevich I. The autoinflammatory syndromes // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 Dec;2(6):511–6
17. Neven B., Callebaut I., Prieur A.M., Feldmann J. et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU // Blood, 1 April 2004, Vol. 103, № 7, pp2809–2815.
18. Prieur A-M. CINCA syndrome. Orphanet. Oct. 2003
19. Rosen-Wolff A., Quitzsch J., Schroder H., Lehmann R., Garh M., Roesler J. Two German CINCA(NOMID) patients with different clinical severity and response to anti-inflammatory treatment // Eur J Haematol. 2003 Sep; 71(3):215–9.
20. Saito M., Fujisawa A., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Yoshimoto M., Ohmori K., Okafuji I., Yoshioka T., Kusunoki T. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University. InterScience.



МЕДТЕХНИКА И МЕДИЗДЕЛИЯ

- ★ специализированное информационно-рекламное издание о российском рынке медтехники
- ★ производители, оптовики, дистрибьюторы

РУБРИКИ:

- официальная информация
- новости
- нормативно-правовые документы
- всероссийские тендеры, рейтинги, проблемные статьи
- реестр производителей и поставщиков медтехники и медизделий
- рубрики «Для врача»
- сводный прайс-лист по разделам (23 раздела)
- более 5000 предложений
- алфавитный указатель
- выставки, конгрессы, конференции

издается
с 2000 года
280 стр.



СТАНЬТЕ ЛИДЕРОМ
на планете
МЕДИЦИНСКОГО РЫНКА!

ИНФОРМАЦИОННО-РЕКЛАМНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО И МЕДИЦИНСКОГО РЫНКОВ РОССИИ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ФАРОС+

На рынке с 1997 года
190103, Санкт-Петербург-103, а/я 168
Тел./факс: (812) 320-06-22/23/24/26,
324-73-50, 322-65-61
E-mail: info@farosplus.ru,
www.farosplus.ru

Подписка на издания:
Тел.: (812) 324-75-86, 320-31-18
info@farosplus.ru, dmail@farosplus.ru