

СЛУЧАЙ ТРУДНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ МАРШАЛЛА

Асия Ильдусовна Сафина¹*, Ильдус Яудатович Лутфуллин¹, Камиль Зияевич Закиров²,
Валерий Юрьевич Шапиро²

¹Казанская государственная медицинская академия, ²детская городская больница № 1, г. Казань

Реферат

Приведено клиническое наблюдение за больной с впервые установленным синдромом Маршалла. Описан алгоритм диагностики данной больной и возможные варианты терапевтической тактики.

Ключевые слова: периодические синдромы, синдром Маршалла, диагноз, дети.

A CASE OF DIFFICULT DIAGNOSIS OF A PATIENT WITH MARSHALL SYNDROME

A.I. Safina¹*, I.Ya. Lutfullin¹, K.Z. Zakirov², V.Yu. Shapiro²

¹Kazan State Medical Academy, ²Pediatric City Hospital № 1, Kazan city, Russia

Summary

Conducted was a clinical observation of a patient with newly diagnosed Marshall syndrome. Described was an algorithm of the diagnosis of this patient and possible therapeutic tactics.

Key words: periodic syndromes, Marshall syndrome, diagnosis, children.

Периодические синдромы — это группа аутовоспалительных заболеваний (Human autoinflammatory diseases — HAIDS) с периодически возникающей неинфекционной лихорадкой и признаками системного воспаления. Согласно классификации Европейского общества по иммунодефицитам, эти заболевания относятся к первичным иммунодефицитам [2]. Периодические болезни развиваются на фоне генетического дефекта в системе регуляторов воспаления, что в конечном итоге приводит к повышению уровня белков острой фазы, таких как С-реактивный белок и сывороточный амилоидный белок А (SAA). Длительное повышение последнего может привести к формированию амилоидоза органов. Воспаление при периодических синдромах является первичным, не связанным с инфекционными (вирусы, бактерии, грибки, простейшие и др.) или неинфекционными (аутоантитела, аутоенсибилизованные Т-лимфоциты, продукты распада тканей и др.) агентами [1, 5].

Актуальность проблемы периодических синдромов для врача-педиатра связана с тем, что в большинстве случаев они дебютируют в детском возрасте [6]. Так, первые проявления семейной средиземноморской лихорадки в 90% случаев приходится на детский и подростковый возраст, а синдрома Маршалла — на возраст до 5 лет. Владение семиотикой периодических синдромов позволяет своевременно поставить диагноз и избежать ненужных лечебных манипуляций, таких как назначение антибиотиков в связи с ангиной при синдроме Маршалла или диагностической

лапаротомии ребенку с семейной средиземноморской лихорадкой в связи с клинической картиной «острого живота».

В настоящее время выделяют несколько периодических синдромов: семейная средиземноморская лихорадка, синдром периодической лихорадки, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли I, синдром периодической лихорадки с гипериммуноглобулинемией D и синдром Маршалла.

Синдром периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом, синдром Маршалла (Periodic Fever with Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis — PFAPA-syndrome). Генетический и молекулярный механизмы патогенеза заболевания неизвестны, наследственная предрасположенность не прослеживается [7]. Критерии диагностики: периодическая фебрильная лихорадка, начало заболевания в раннем возрасте (младше 5 лет), симптомы поражения верхних отделов респираторного тракта при отсутствии инфекции, а также хотя бы один из следующих клинических симптомов — афтозный стоматит, шейный лимфаденит, фарингит/острый тонзиллит, отсутствие циклической нейтропении, наличие бессимптомных интервалов, нормальный рост и развитие.

Заболевание имеет отчетливую периодичность, что также может служить диагностическим критерием. Атака синдрома Маршалла обычно протекает под маской гнойной ангины, афтозного стоматита или шейного лимфаденита. Поэтому диагноз «ангина» у ребенка 1–3 лет должен привлечь на себя внимания педиатра, так как она является крайне редкой патологией в этом возрасте. Примечательно, что назначение антибиотиков и жаропонижающих средств не

* Автор для переписки: Safina_asia@mail.ru

Гематологические показатели больной Ю. в возрасте одного года и 6 месяцев.

Дата	Лейк., х 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула					СОЭ, мм/ч	Диагноз
		п.я.н., %	с.я.н., %	лимф., %	мон., %	эоз., %		
10.11.08 г.	7,5	1	15,5	63	13	7,5	4	здоровая
19.12.08 г.	6,8	0	28	55	6	11	2	здоровая
29.01.08 г.	8,5	1	28	55	6	10	3	здоровая
14.04.09 г.	12,7	6	39	51	4	-	6	афтозный стоматит
03.06.09 г.	10,6	0	20	67	12	1	2	здоровая
07.06.09 г.	10,8	8	41	46	5	0	6	ОРВИ
09.09.09 г.	14,4	4	41	38	15	2	10	пиелонефрит, вульвит
02.11.09 г.	27,9	24	45	27	4	-	26	фолликулярная ангина
16.02.09 г.	11	3	39	39	17	2	19	фолликулярная ангина, афтозный стоматит

влияет на продолжительность эпизода, который обычно продолжается 4–6 дней и разрешается спонтанно. Не существует специфичных лабораторных критериев диагностики синдрома Маршалла. Общий анализ крови показывает умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, увеличение СОЭ. Заболевание никогда не приводит к формированию амилоидоза почек или печени.

Однократное и двукратное предписание преднизолона в дозе 1–2 мг/кг внутрь быстро купирует атаки с разрешением клинической картины в течение нескольких часов. Однако назначение глюкокортикоидов не может предотвратить последующие атаки. Кроме того, сообщается, что преднизолон может нарушить внутренний ритм заболевания и участить атаки лихорадки. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения заболевания является тонзилэктомия, которая приводит к излечению 68–90% больных. Заболевание разрешается спонтанно, лишь у 3% больных по достижению совершеннолетия сохраняются приступы лихорадки [3, 4].

В педиатрическом отделении детской городской больницы № 1 г. Казани с 10.03.2010 г. наблюдается больная Ю. в возрасте 1,5 года. Поводом для обращения к врачу стали периодически рецидивирующие кратковременные эпизоды фебрильной лихорадки в сопровождении ангины и афтозного стоматита. Первый эпизод фебрильной лихорадки с явлениями афтозного стоматита отмечался в 6-месячном возрасте. С диагнозом афтозного стоматита больная была госпитализирована на 9 дней в инфекционную больницу, где получала антибиотикотерапию (цефазолин, цефтриаксон, амикацин), местное лечение стоматита. Отчетливого эффекта от лечения антибиотиками не отмечалось. Лихорадка была купирована на 6-й день лечения. В дальнейшем в течение 11 месяцев у ребенка наблюдалось 6 эпизодов фебрильной лихорадки с

повышением температуры тела до 40,0°C с интервалами 6–8 недель.

При графическом отображении эпизодов лихорадки обращали на себя внимание их четкая периодичность и фиксированная продолжительность. Мать ребенка могла достаточно точно предсказать начало следующей атаки заболевания. Проведенные в момент лихорадочных эпизодов гематологические исследования показывали, что атаки заболевания не сопровождались нейтропенией, а, наоборот, характеризовались адекватными состоянию воспалительными изменениями в виде лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига «влево» различной выраженности (см. табл.).

Бактериологический посев мазка из зева от 11.09.2009 г.: флора не высеяна, от 16.02.2010 г. — β-гемолитический стрептококк 10⁴ КОЕ. Во время последнего эпизода лакунарной ангины (16.02.2010 г.) уровень прокальцитонина в крови составлял 0,61 нг/мл. Исследованы маркеры инфекционных заболеваний: Chl. trachomatis, цитомегаловирус (ПЦР) — отриц. от 10.08.2009 г., Chl. trachomatis, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* IgG и IgM (ИФА) — отриц., *Mycoplasma hominis* IgG — слабополож. от 11.10.2009 г.

При поступлении в стационар (10.03.2010 г.) состояние ребенка стабильное, удовлетворительное. На волосистой части головы — гемангиома размером 2х2 см, остальные участки кожи чистые, физиологической окраски. Зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, рыхлые. Тоны сердца ритмичные, ясные. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мазок из зева — высеян *Strp. Pyogenes*. Эхокардиоскопия — открытое овальное окно, камеры сердца сформированы правильно. Осмотр ЛОР-врачом: формирующийся хронический тонзиллит, носитель *Strp.*

pyogenes. Девочка была выписана с диагнозом: синдром Маршалла; гемангиомы кожи головы; Открытое овальное окно. Рекомендованы наблюдение у иммунолога, санация ротоглотки, а также повторная госпитализация при следующем эпизоде лихорадки.

Через 12 дней после выписки (приблизительно 6,5 недели после последней атаки заболевания) у девочки вновь появилась фебрильная лихорадка с повышением температуры тела до 39,3°C.

Проведены обследования: общий анализ крови — лейкоцитоз ($12 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный сдвиг влево (п.я.н. — 10%, с.я.н. — 45%), ускорение СОЭ (22 мм/час); общий анализ мочи — без патологических изменений. Биохимический анализ крови — печеночные, почечные маркеры, азотистые шлаки, показатели минерального обмена, обмен билирубина, протеины крови — в пределах нормальных значений. Повышен уровень белков острой фазы (С-РБ — 30 мг/дл, фибриноген — 4,7 г/л), прокальцитонин — 0,2 нг/мл.

С дифференциально-диагностической целью девочке был однократно назначен преднизолон в дозе 10 мг внутрь (из расчета 1 мг/кг). Антибиотики и жаропонижающие препараты не использовались. После назначения преднизолона отмечалось быстрое купирование основных проявлений заболевания. Температура тела нормализовалась через 3 часа после приема преднизолона, лихорадка в дальнейшем не рецидивировала. Гной на миндалинах исчез через 5–6 часов, а гиперемия зева — через 12 часов после назначения преднизолона.

На основании отчетливой периодичности и фиксированной продолжительности атак заболевания, неэффективности антипиретиков и антибиотиков в контроле основных проявлений, характерной клинической картины (кратковременные эпизоды лихорадки, 4 эпизода острых тонзиллитов и 2 — афтозных стоматитов), отсутствия четкой связи с инфекциями, эффективности малых доз преднизолона в купировании ангины без антибиотиков и антипиретиков

был выставлен уточненный диагноз: синдром Маршалла; гемангиомы кожи головы; открытое овальное окно.

С целью определения дальнейшей тактики ведения и выяснения возможности проведения тонзиллэктомии больную направили на консультацию в поликлиническое отделение РДКБ (г. Москва).

Приведенный клинический пример иллюстрирует возможности диагностики периодических синдромов, основанных, в первую очередь, на тщательном анализе клинической картины и анамнеза заболевания. Периодические синдромы как заболевания весьма редки, тем не менее не являются казуистическими, и основные сведения по характерным проявлениям этих синдромов должны быть в «багаже знаний» врача-педиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). — М.: МИА, 2000. — 304 с.
2. Барабанова О.В., Коноплева Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы // Трудн. пациент. — 2007. — №2 — С.46–52.
3. Салихов И. Г. и др. Лихорадка неясного происхождения / Учебн. пособие. — Казань: Изд-во КГМИ, 1993. — 94 с.
4. Berlucchi M., Meini A., Plebani A., et al. Update on treatment of PFAPA-syndrome: report of five cases with review of the literature // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2003. — Vol.112. — P. 365–369.
5. Drewe E., Huggins M.L., Morgan A.G., et al. Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome // Rheumatology. — 2004. — Vol. 43(11). — P.1405–1408.
6. Feder H.M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome // Curr. Opin. Pediatr. — 2000. — Vol.12. — P.253–256.
6. Galanakis E., Papadakis C.E., Giannoussi E., et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy // Arch. Dis. Child. — 2002. — Vol.86. — P.434–435.

Правила для авторов размещены на сайте «Казанского медицинского журнала»: www.tatmedia.com.