



# *Лихорадки неясного генеза*

проф. ПРОДЕУС А.П.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии  
Российский Государственный Медицинский Университет.

Руководитель отделения иммунопатологии и ревматологии детей и подростков Федерального Научно-Клинического Центра Детской Онкологии, Гемматологии и Иммунологии Росздрава.

Научный руководитель отделения иммунопатологии и объединенной лаборатории ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, г.Москвы.

➤ Лихорадка является одной из основных причин обращения за неотложной медицинской помощью в практике врача.

➤ Повышение температуры отмечается не только при инфекционных заболеваниях, но и при других патологических состояниях (травматического, аутоиммунного, токсического и иного генеза).

➤ что обуславливает важность правильного понимания патогенеза данного синдрома и соответственно выбор тактики лечения.

К сожалению, лихорадка является не только одним из частых поводов обращения к врачу, но и основной причиной **бесконтрольного** применения различных лекарственных средств.

# Классификация повышения температуры тела

1. Инфекционного генеза

2. Неинфекционного характера:

а) центрального происхождения (повреждение различных отделов ЦНС – кровоизлияние, опухоль, отек мозга, дефекты развития);

б) психогенного генеза (невроз, психические расстройства, воздействие гипноза);

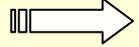
в) резорбционного генеза (ушиб, сдавление, ожог, некроз, асептическое воспаление способствуют образованию эндогенных пирогенов);

г) эндокринного генеза (феохромочитома, гипертиреоз);

д) лекарственная (энтеральное или парентеральное введение ксантиновых препаратов, эфедрина, гиперосмолярных растворов, дифенина)

е) рефлекторного генеза (болевого синдром при мочекаменной и желчнокаменной болезни).

Инфекционные пирогены  
(бактериальные экзо- и  
эндотоксины, вирусы)



**Фагоциты** (нейтрофилы,  
моноциты, макрофаги)



Неинфекционные пирогены  
(продукты тканевого распада,  
опухолевые клетки и др.)



Синтез и секреция интерлейкина -1

лимфоциты

Активизация  
переработки  
антигенной  
информации

Центры теплообмена в  
гипоталамусе

Активизация  
циклооксигеназы

Синтез ПГ E2

Повышение уровня  
цАМФ

Изменение Na/Ca  
соотношения

Перестройка  
терморегуляции

печень

Синтез белков  
ответа острой  
фазы

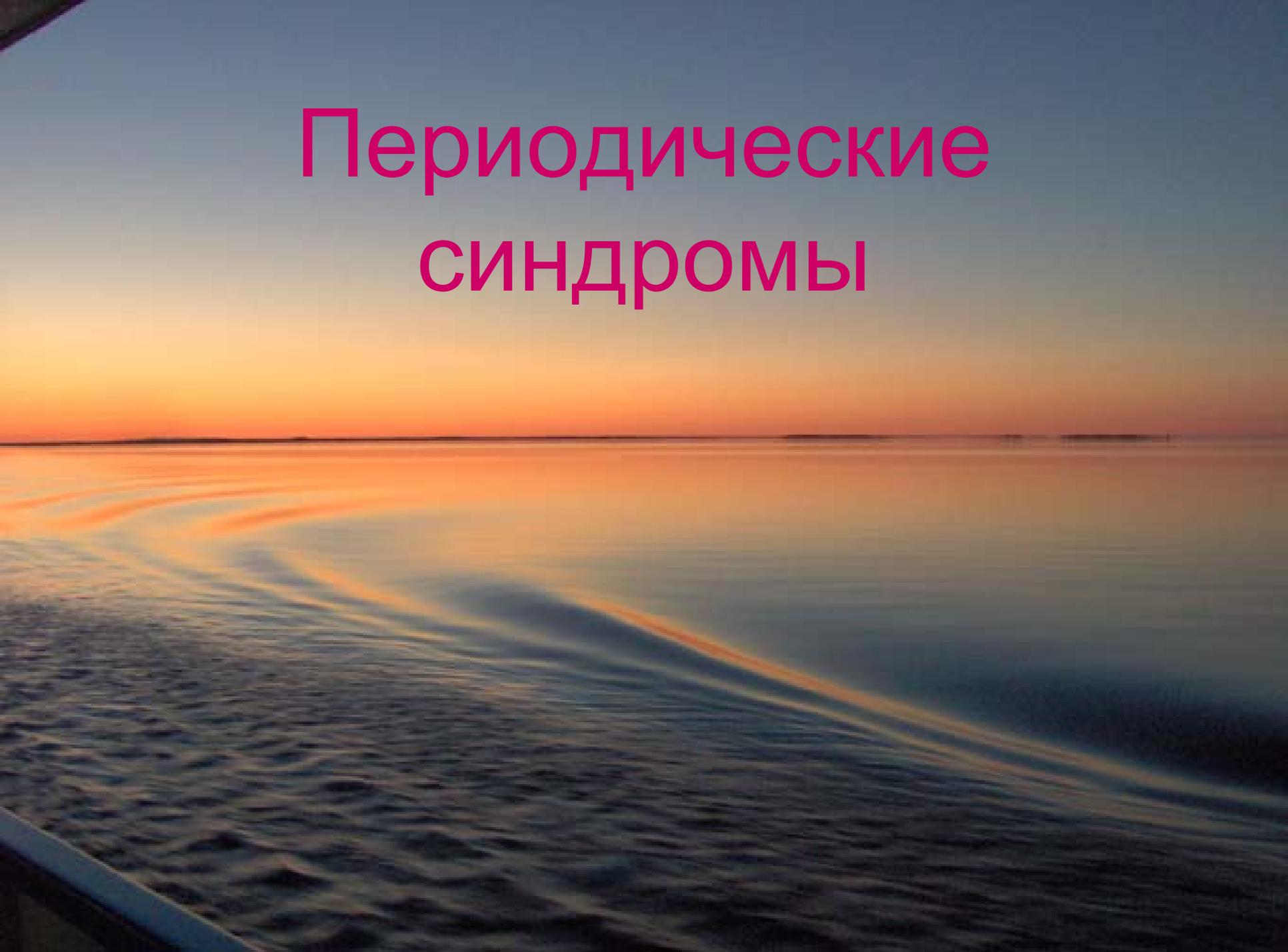


# Лихорадка неясной этиологии

Наиболее частыми причинами развития лихорадки неясной этиологии являются инфекции, аутоиммунная патология, злокачественные новообразования.

Однако, в 18-25% случаев выявить причину данного синдрома не удастся (даже после проведенного тщательного обследования).

# Периодические синдромы



# Аутовоспалительные периодические заболевания -

группа заболеваний, обусловленных нарушением взаимодействия регуляторов воспаления :

- приступы «немотивированной» лихорадки в сочетании с другими проявлениями воспаления
- в интервалах между атаками болезни пациенты ощущают себя здоровыми
- при обследовании у этих пациентов отсутствуют аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты
- возможно развитие амилоидоза

# Периодические синдромы

Возвратная фебрильная лихорадка

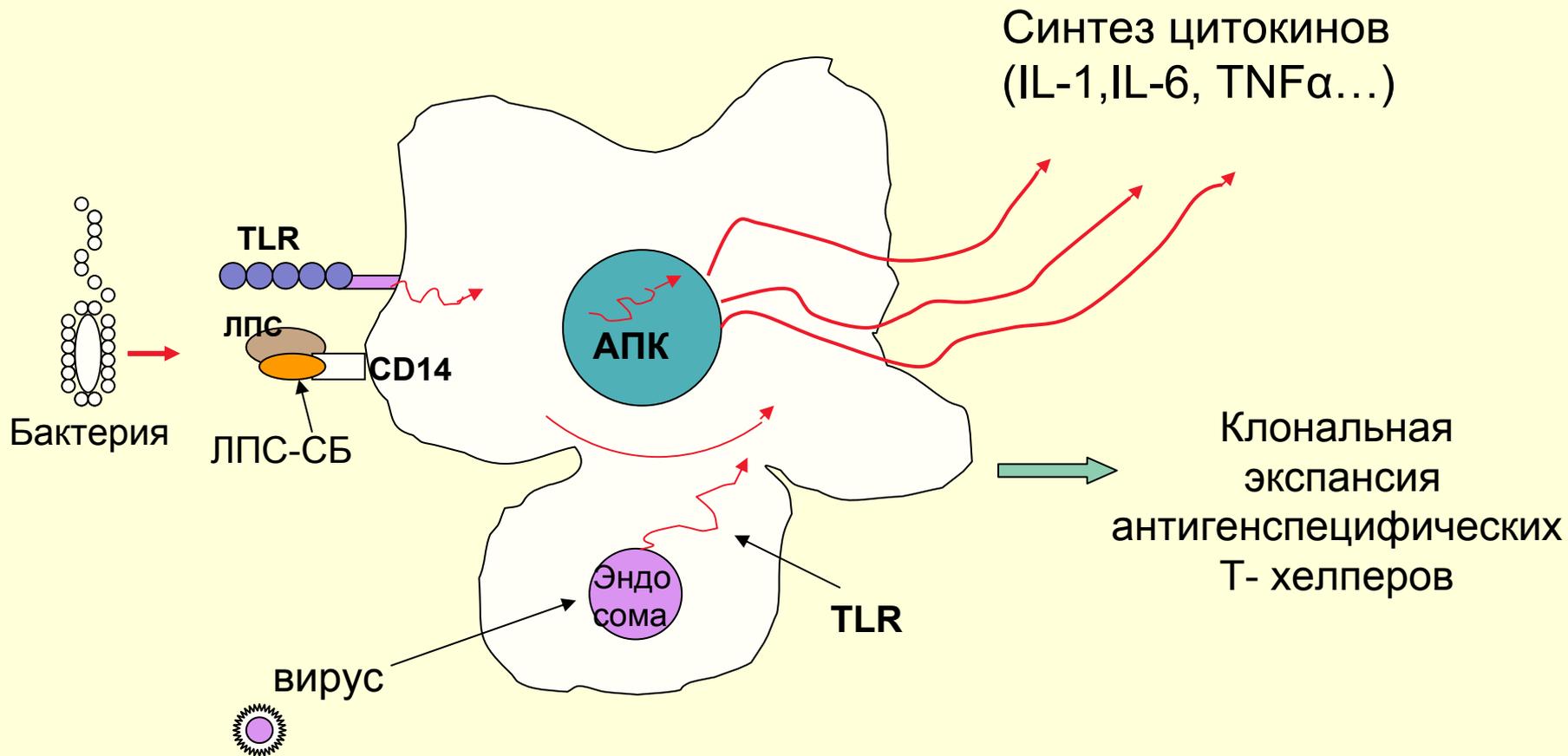
Приступ заболевания:

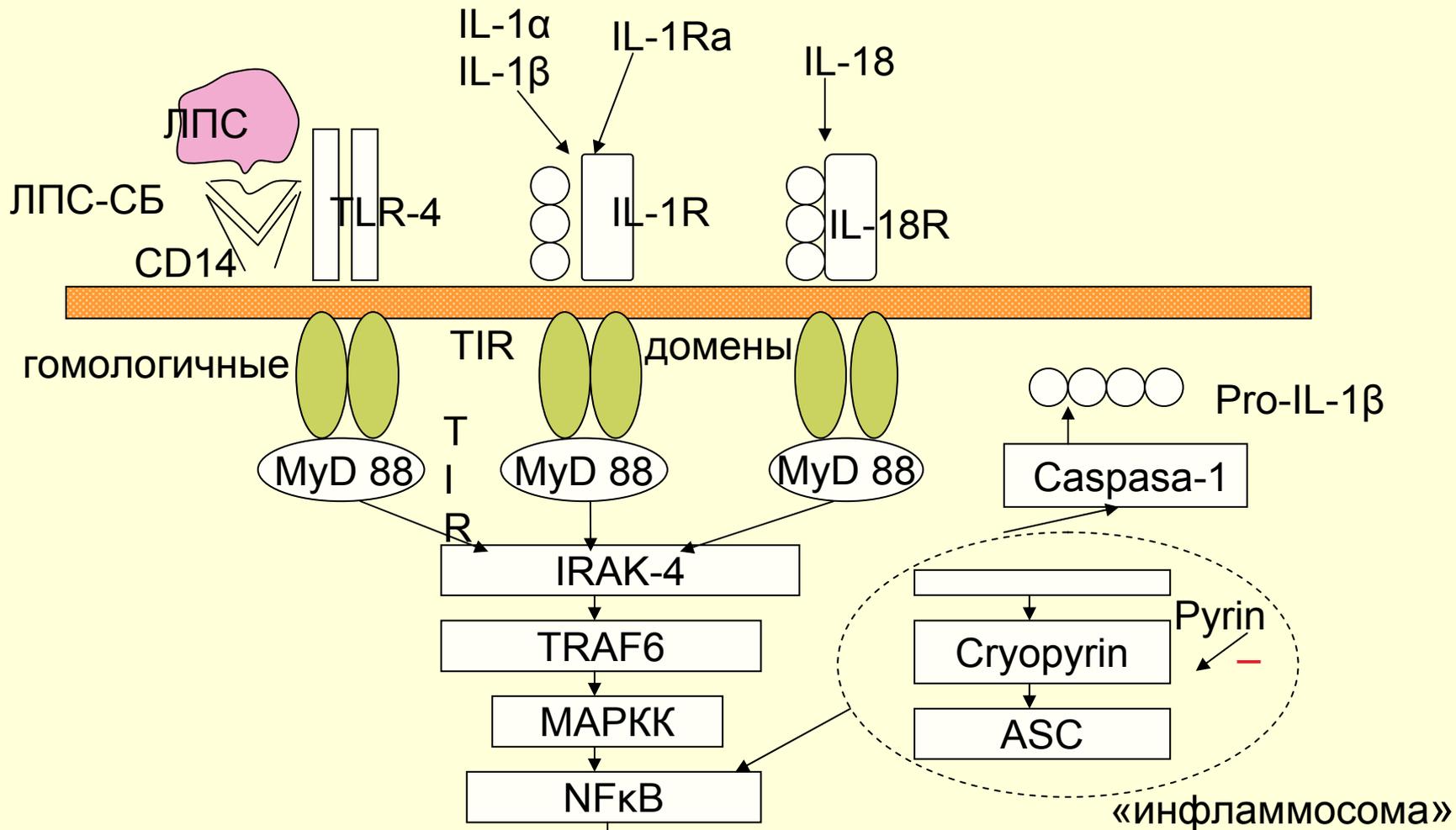
- лейкоцитоз
- повышение уровня белков ответа острой фазы
- (+\-) поражение костно-мышечной системы, лимфаденопатия, кожные высыпания
- +\- амилоидоз

# Провоспалительные цитокины

	Эффекты
IL-1	• Активация нейтрофилов, Т-и В-лимфоцитов
IL-6	• Стимуляция синтеза белков ООФ в печени
IL-8	• Стимулирует синтез провоспалительных цитокинов
IL-18	• Усиление функции нейтрофилов и НК-клеток
TNF $\alpha$	• Пирогенный эффект. • Усиление гемопоэза • Опосредованные сосудистые эффекты

# Участие рецепторов, распознающих образ микробов (PRR) во врожденном и приобретенном иммунитете





Экспрессия генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных пептидов, NO-синтетазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, усиление фагоцитоза и продукции свободных форм  $O_2$  ( в зависимости от типа клетки)

# Периодические синдромы

**F**MF

**F**amilial  
**M**editerranean  
**F**ever

**T**NF **R**eceptor  
**A**ssociated **P**eriodic  
**S**yndrome

**TRAPS**

**M**KD

**M**evlanate-**K**inase  
**D**iseases :

Hyper IgD Syndrome/  
periodic fever  
Mevalonic Aciduria

**F**amilial **C**old  
**A**utoinflammatory  
**S**yndrome,

**FCAS**

**M**uckle-**W**ells **S**yndrome,

**MWS**

**C**hronic **I**nfantile  
**N**eurological **C**utaneous  
and **A**rticular syndrome

**CINCA**

**P**yogenic sterile  
**A**rthritis, **P**oderma  
gangrenosum, and  
**A**cne syndrome

**PAPA**

**CD/BS**

**C**rohn's **D**isease /  
**B**lau **S**yndrome

**FMF** (Familial Mediterranean Fever) –

семейная средиземноморская лихорадка

(«периодическая болезнь»): первое сообщение в 1908 г.

- Фебрильные эпизоды от 6 час до 4 суток

+/-

- Серозиты: перитонит,

плеврит (унилатеральный)

перикардит

тендовагинит,

артрит (моноартрит) коленных, тазобедр., голеностопн.,

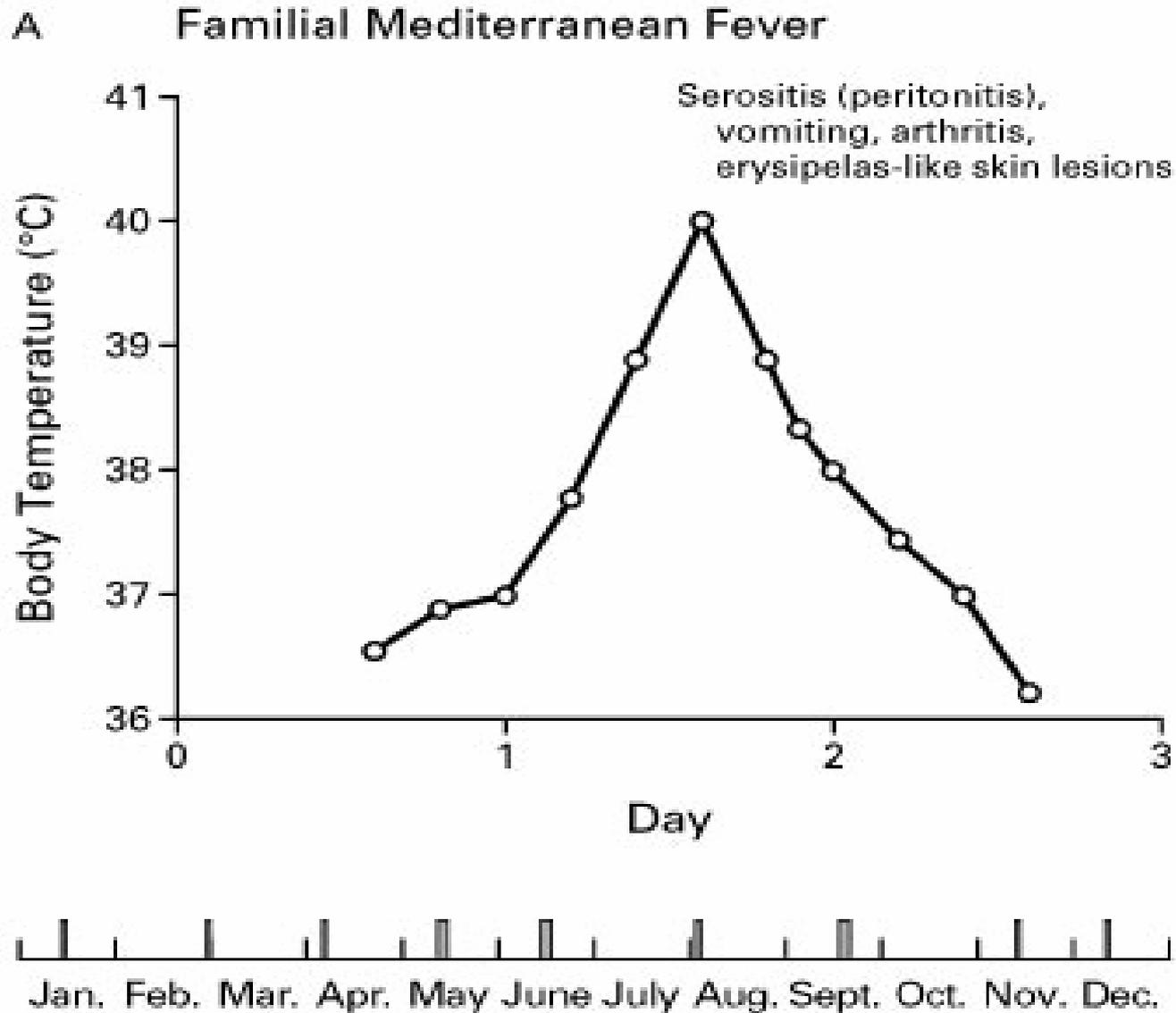
лучезапястн. суст.)

- Кожные сыпи

- Симметричные миалгии (икроножных мышц)

- Начало в детском/юношеском возрасте ( 90% - до 20 лет)

# FMF - динамика симптомов



# FMF

- Эпидемиология: армяне, турки, арабы, евреи. Единичные случаи: греки, итальянцы, бельгийцы
- Распространенность: >10 000)
- Наследование: АР
- Ген: *MEFV* (продукт: pyrin, marenostrin), локус 16p13

## Диагноз:

- клинические критерии
- Мутация
- Цитохимические тесты (миелопероксидаза, ЩФ нейтрофилов)

## Лечение:

- Колхицин 1-2-3 мг/день (60%-полный, 20-30% - частичный эффект в отношении фебрильных атак, снижение риска амилоидоза )
- НПВП

## Прогноз:

Амилоидоз – 60% нелеченных больных >40 лет

# **FMF** – факторы риска развития амилоидоза

<b>Наличие признака</b>	<b>↑ Риска</b>
<b>Вторичный амилоидоз в семье</b>	<b>х 2,4</b>
<b>Мутация M694V</b>	<b>х 7</b>
<b>Гомозиготность по SAA1-alpha</b>	<b>х 7</b>
<b>Мужской пол</b>	<b>х 2 или х 4</b>

# Гипер-IgD синдром: 1984 г.

- Фебрильные атаки 4-6 дней  
( резкое начало с ознобом, постепенное снижение температуры)
- Интервал 4-6 недель (варьирует у одного и того же пациента)
- Начало в раннем детском возрасте (обычно до 1 года)
- Провокация – стресс, травма, вакцинация, операции
- Шейная лимфаденопатия
- Гепатоспленомегалия
- Боль в животе, рвота, диарея
- Артралгии/артрит крупных суставов
- Головные боли

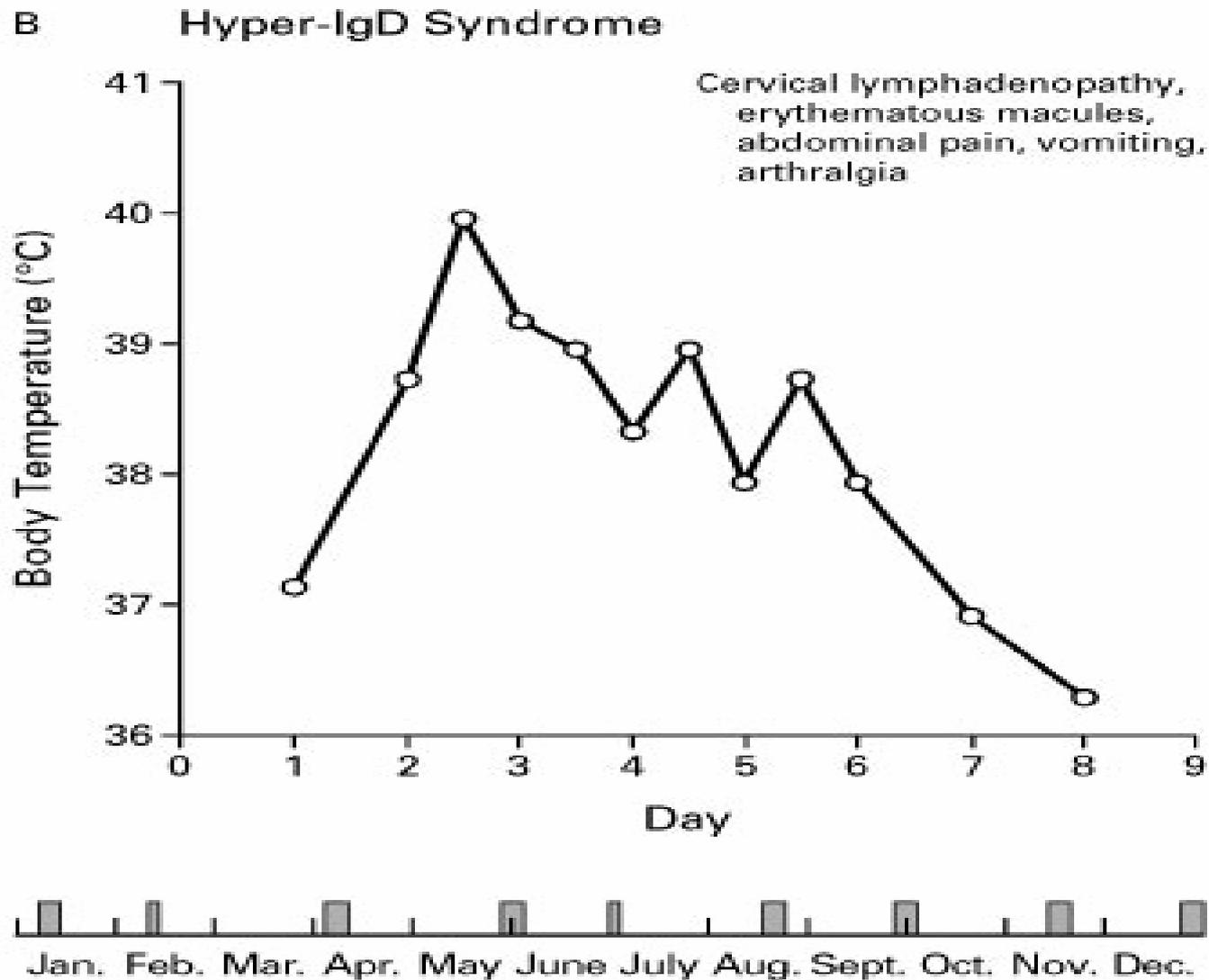
# Гипер-IgD синдром: .

Кожные симптомы (макуло-папулезная сыпь, петехии, пурпура)



- Редко – болезненные афты/язвы ротовой полости, влагилица
- Кожные и суставные симптомы разрешаются медленно

# Гипер-IgD синдром: динамика симптомов



# Гипер-IgD синдром: .

- Эпидемиология: западная Европа
- Распространенность: >170 пациентов
- Наследование: АР
- Ген: *MVK*, продукт: меволанаткиназа (фермент в метаболизме холестерина), локус **12q24**

## Лабораторные данные:

- лейкоцитоз, ↑ СОЭ, СРБ при обострении
- ↑ IgD > 100 МЕ/мл, у 80% больных - ↑ IgA

## Лечение: нет

(единичные сообщения – ГКС, колхицин, ВВИГ, циклоспорин;  
неэффективен - талидомид, ? – симвастатин)

## Прогноз: снижение частоты атак

Амилоидоз – редко

Деструктивный артрит - редко

# Отделение иммунопатологии клинический пример 1

Идентичные сибсы, 1993 г.р.

- Фебрильные эпизоды от 1 нескольких недель
- Кожные сыпи (эритема, уртикарии) мигрирующие
- псевдоцеллюлит
- Боли в животе, тошнота, рвота, диарея/запор
- Артралгии, артрит
- воспалительные изменения в крови
- Амилоидоз почек у 1 из сестер – умерла в 2004 (ХПН, гемофагоцитарный с-м, панцитопения, пневмония (грибковая?))



А.К -псевдофлегмона



Е.К - сыпь



# псевдофлегмона



# СЫПЬ

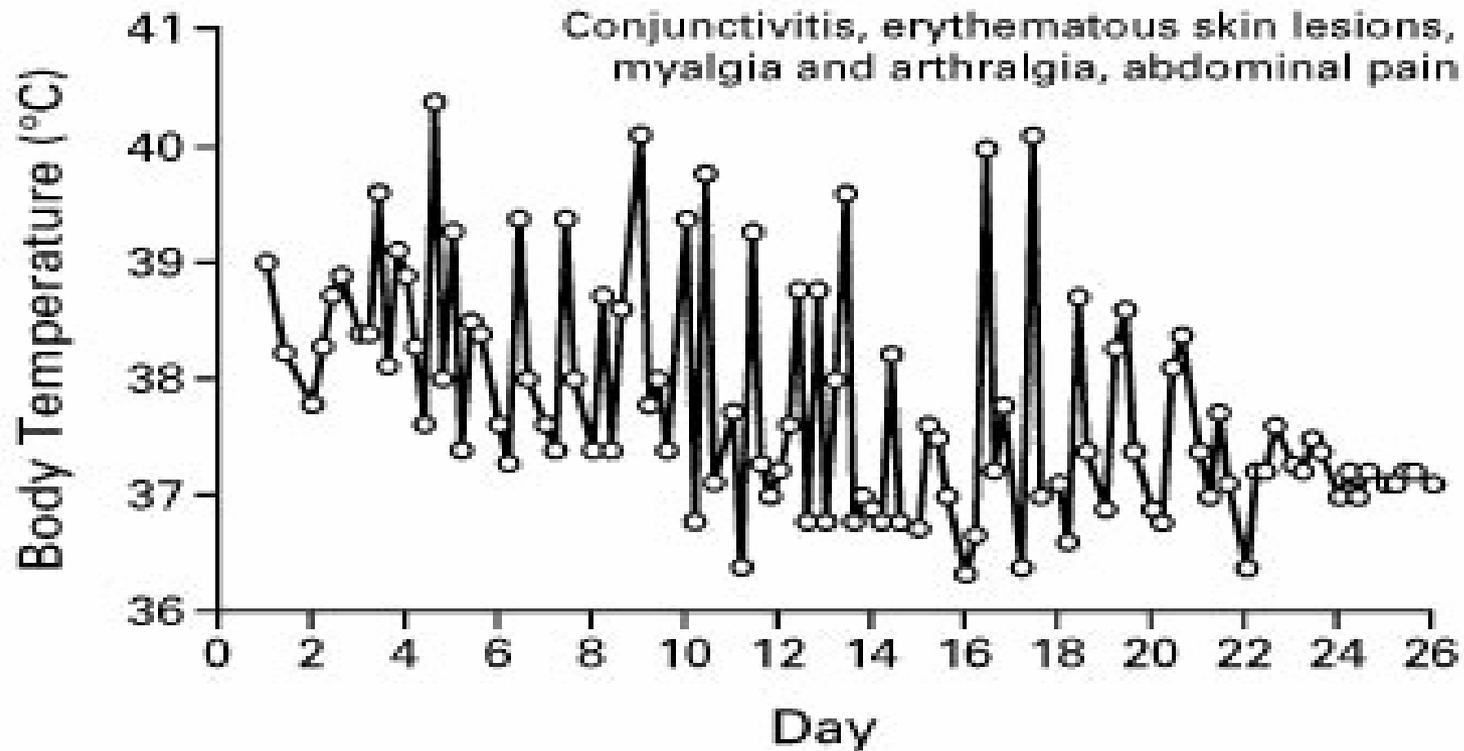


# TRAPS: 1982 г.(Hibernian fever)

- Фебрильные эпизоды от 1 дня до нескольких недель  
+/-
- Локализованные миалгии, мигрирующие
- Болезненный конъюнктивит/периорбитальный отек
- Кожные сыпи (эритема, уртикарии, ливедоподобные),  
мигрирующие
- псевдоцеллюлит
- Боли в груди (асептический плеврит, миалгия)
- Боли в животе, тошнота, рвота, диарея/запор
- Артралгии (часто), артрит (редко)
- Головные боли
- Боли в тестикулах
  
- Начало в детском возрасте

# TRAPS - динамика СИМПТОМОВ

## C TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome



# TRAPS

- Эпидемиология: различные этнические группы (Европа, США, Австралия, Пуэрто-Рико)
- Распространенность:
- Наследование: АД с неполной пенетрантностью
- Ген: *TNFRSF1A* , локус 12p13.2

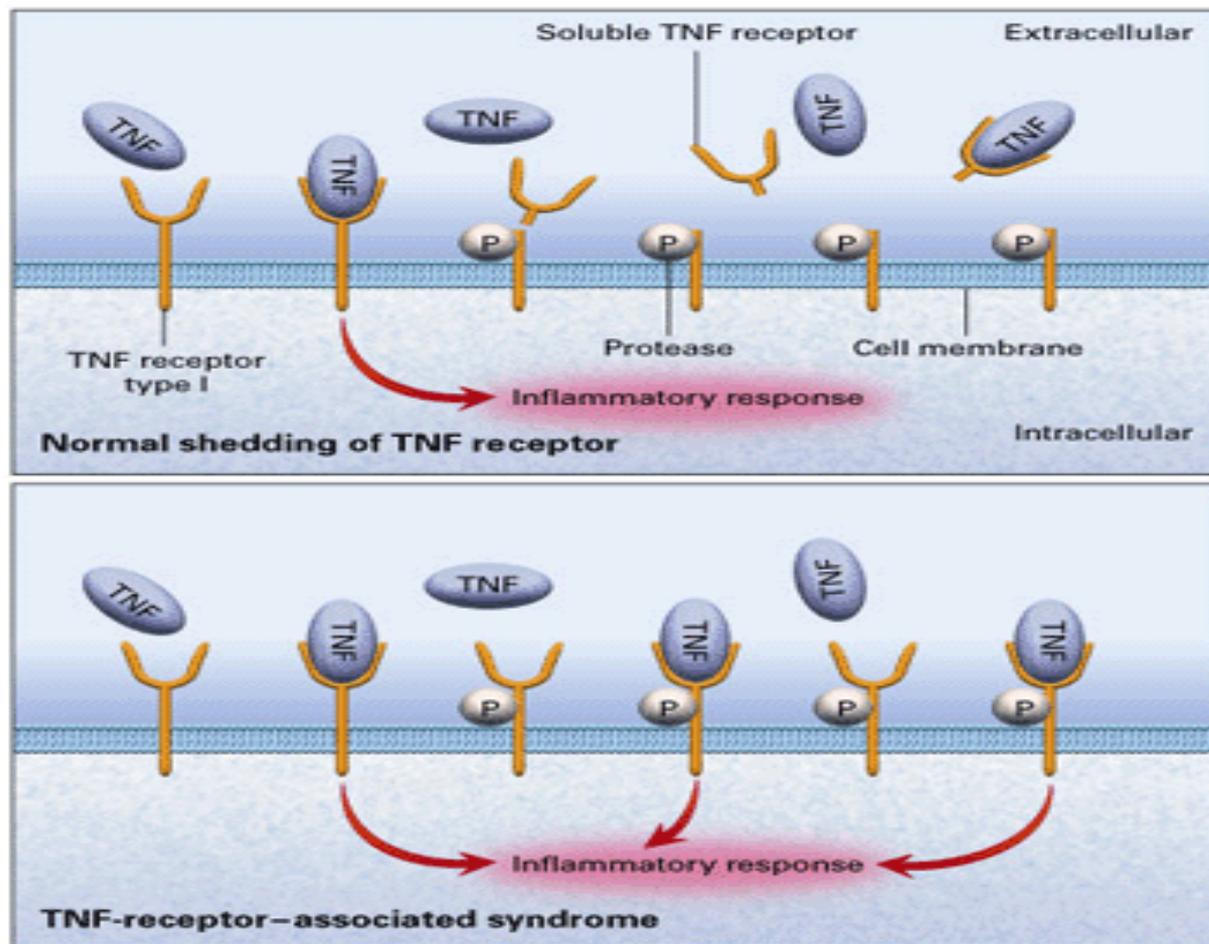
## Лабораторные данные:

- Лейкоцитоз, нейтрофилез, ↑СОЭ, ↑СРБ, ↑ IgD (<100 МЕ/мл), ↑ IgA
- Снижение растворимого TNFR1 в сыворотке (<1 нг/мл)  
**NB:** неинформативно при амилоидной нефропатии)

# TRAPS

Ген: *TNFRSF1A*

Гипотетический  
патогенез

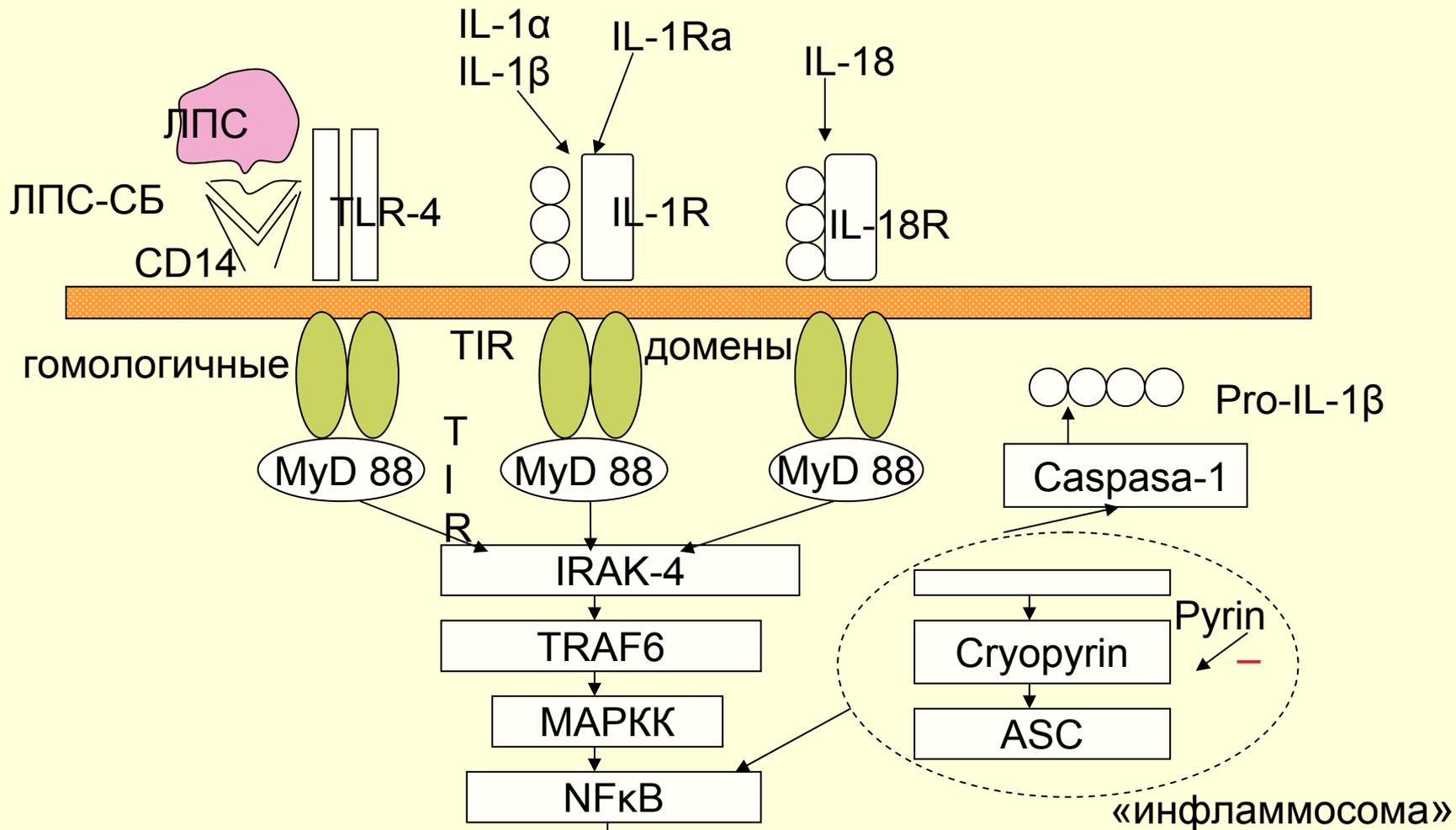


Лечение:

- ГКС ( $\geq 20$  мг/сут преднизолона)
- Антицитокиновые препараты : Этанерцепт , инфликсимаб ??

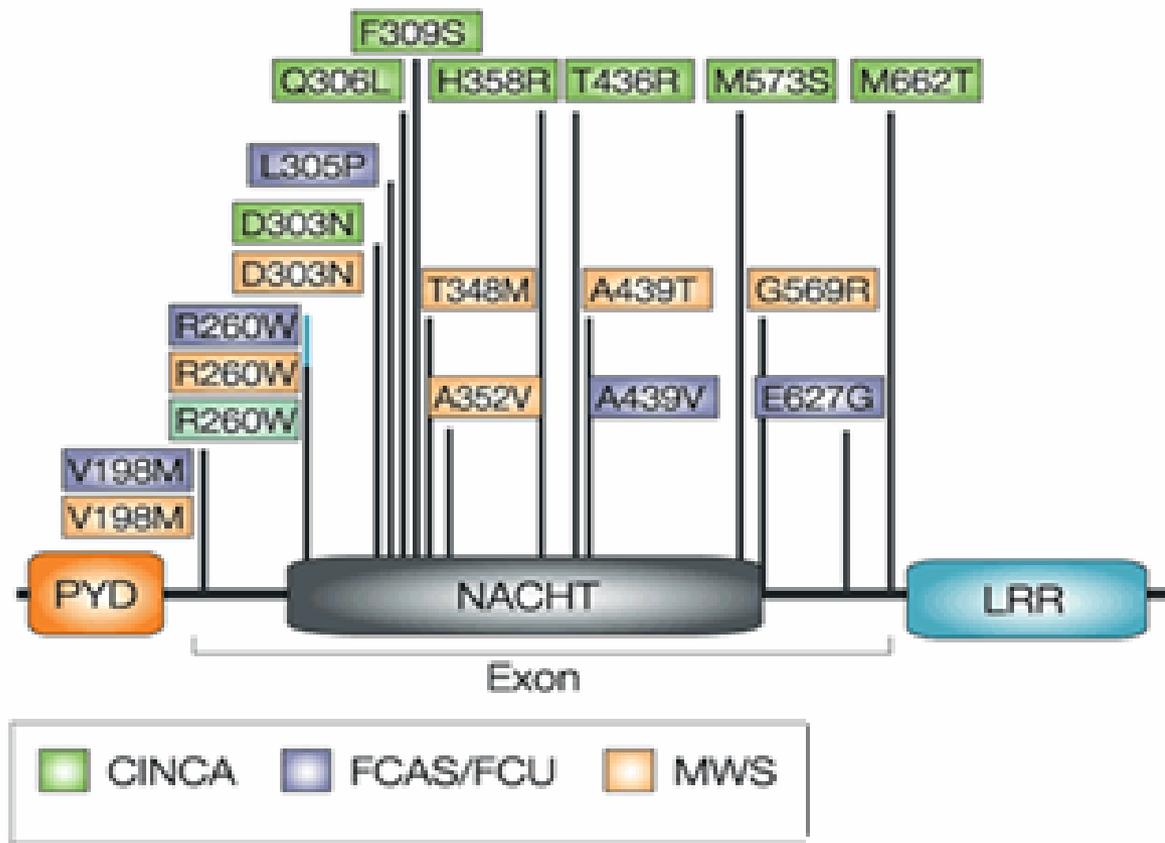
Прогноз:

Амилоидоз – 25%



Экспрессия генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, антимикробных пептидов, NO-синтетазы, циклооксигеназы, липооксигеназы, усиление фагоцитоза и продукции свободных форм  $O_2$  ( в зависимости от типа клетки)

# Заболевания, ассоциированные с мутацией CIAS



# MUCKLE-WELLS синдром - **MWS** (1967)

Хронический инфантильный неврологический, кожный, суставной синдром/ мультисистемная воспалительная болезнь с неонатальным началом (**C**hronic **I**nfantile **N**eurological **C**utaneous and **A**rticular/ **N**eonatal **O**nset **M**ultisystem **I**nflammatory **D**isease

## - **CINCA/NOMID** (1987)

Аллельные заболевания

Ген **CIAS1**, продукт: криопирин , локус **1q44**

Наследование: АД

Вариабельная пенетрантность и экспрессивность

## MWS:

- Эпизоды лихорадки (+/- озноб)
- Уртикарные сыпи (без зуда)
- Недомогание, головные боли
- Полиартралгии/артрит
- Конъюнктивит
- Боли в животе
- Микрогематурия (редко)
- Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия (редко)
- Нейросенсорная тугоухость (разл. степени)

Лабораторные данные: ↑СОЭ,СРБ, лейкоцитоз, циркадное ↑ IL-6  
Криоглобулины не определяются

Прогноз: от легкого/асимптомного течения до амилоидоза

Лечение: ГКС – частичный эффект,  
анакинра (рекомб. антагонист IL-1 R)

# CINCA/NOMID:

- Раннее начало (до 6 мес)
- Хроническая крапивница  
(выраженность варьирует во времени)
- Артрит (от рецид. синовита до деформирующего артрита)
- Увеит, кератопатия, атрофия зрительного нерва
- Хронический асептический менингит
- -низкий рост, короткие конечности, макроцефалия, седловидный нос
- +/- ментальные нарушения
  
- Лечение: ГКС – частичный эффект,  
метотрексат



# **FCAS:** семейный холодовой аутовоспалительный синдром

Ген *CIAS1*, продукт: криопирин , локус 1q44

Наследование: АД, переменная пенетрантность и экспрессивность

**Провоцирующие факторы:** холод,  
повышенная влажность

Приступы через 1,5 часа в течение суток:

# **FCAS:** семейный холодовой аутовоспалительный синдром

**Клиника:** фебрильная лихорадка с ознобом, миалгией, артралгии, периартикулярное воспаление, уртикарная сыпь с зудом и болевым синдромом

**Лабораторные обследования:** лейкоцитоз, ↑СОЭ, ↑СРБ, криоглобулины и холодовые агглютинины не определяются

## **РАРА-СИНДРОМ/ Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum, and Acne syndrome**

- Начало в детстве
- Артрит: моно- или панартикулярный (обычно – коленные. Локтевые, реже мелкие суст. кистей), рецидивирующий, постепенно аккумулируется стерильный гноевидный экссудат
- Pyoderma gangrenosum
- В пубертате (и позже) тяжелые акне
- Редкие признаки: инсулин-зависимый диабет, протеинурия, абсцессы с местax инъекций, цитопения на сульфониламидах)

Лечение: нет данных

Амилоидоз: нет данных

Возможно облегчение симптомов артрита после пубертата

Ген *PSTPIP1*, локус 15q24-q26.1, 15q24-q25.1

Белок PSTPIP1 (CD2BP1) -связывает пирин

# Болезнь Крона

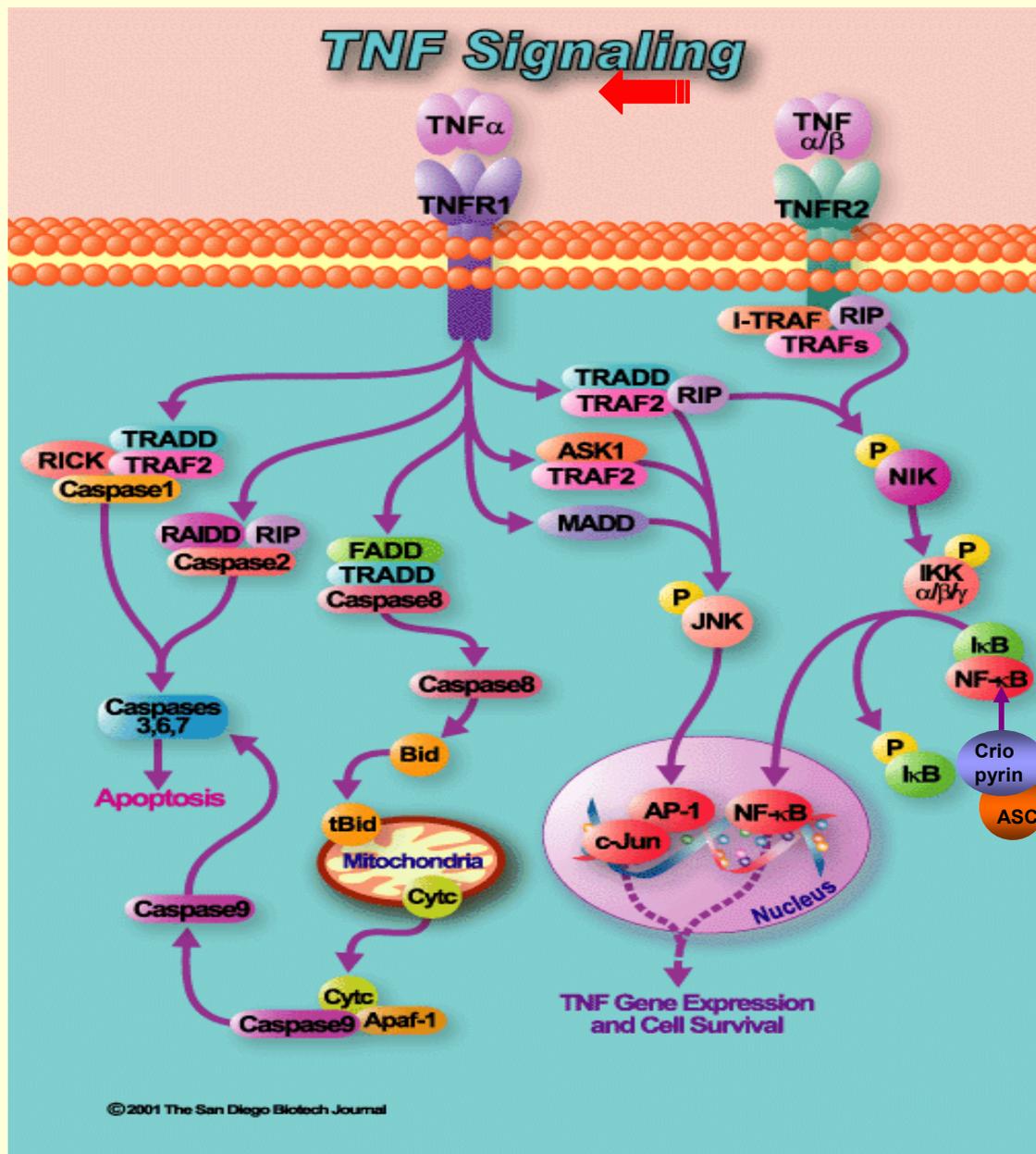
**Болезнь Крона:** генетически гетерогенное заболевание ( ассоц. С 19, 16, 14, 12, 6, 5, 3, 1 хромосомами)

- Воспалительное поражение любых отделов кишечника
- Характерно гранулематозное воспаление
- Трансмуральное поражение, свищи, перфорации кишечника
- Течение: рекуррентное
- Поражение суставов, глаз, кожи
- Лечение: иммуносупрессанты, ГКС, сульфасалазин, ремикейд, natalizumab – mAb к альфа-4-интегрину)

# Синдром **Vlaai** (семейный ювенильный системный кожносуставной гранулематоз)

- Гранулематозный синовит, суставные деформации ( «бутоньерки», камптодактилия)
- Тендосиновиит, кисты сухожилий
- увеит негранулематозный
- Рецидивирующая генерализованная эритоматозно-папулезная сыпь

# Периодические синдромы – вопросы патогенеза



**Синдром Маршала (PFAPA)/** периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит:1987 г.

Фебрильные атаки длительностью 3-5 дней  
( резкое начало с ознобом, от 38С до 40,5С)

- Интервал 4-6 недель (варьирует)
- Начало в раннем детском возрасте (обычно от 2 до 4 лет)
- афтозный стоматит,
- фарингит,
- Аденит,
- Спленомегалия
- Боль в животе, рвота, диарея
- Артралгии

## Синдром Маршала (PFAPA) :

- Эпидемиология: Европа, США
- Распространенность: >1000 пациентов

Лабораторные данные:

- Лейкоцитоз (более 10000 в мкл), ↑ СОЭ (более 30), СРБ при обострении, ↑ IgD (у 60%)

Лечение: Ацетоминофен – эффект всего у 6%,

Ибупрофен – в 30%,

ГКС (1-2 мг/кг per os однократно) – эффект 100%

Циметидин – снижает частоту атак при длительном применении

Прогноз: снижение частоты атак

Амилоидоз – редко

**Синдром Маршалла (PFAPA):** периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит:1987 г.

(**P**eriodic episodes of high **F**ever, **A**phthous stomatitis, **P**haryngitis, and cervical **A**denitis)

- Фебрильные атаки длительностью 3-5 дней (резкое начало с ознобом, от 38С до 40,5С)
- Интервал 4-6 недель (варьирует)
- Начало в раннем детском возрасте (обычно до 5 лет)\*

Афтозный стоматит,

Тонзиллит,

Лимфоаденит,

Спленомегалия

Боль в животе, рвота, диарея

Артралгии

\*Shai Padeh et al., 2008 – 15 взрослых пациентов (дебют 8-37 лет)

# Синдром Маршалла (PFAPA):

дифференциальный диагноз

- ЮРА
- Циклическая нейтропения
- Болезнь Бехчета
- Другие периодические болезни

# Синдром Маршалла (PFAPA) :

Эпидемиология: Европа, США

Распространенность: >1500 пациентов

Лабораторные данные:

Лейкоцитоз (более 10000 в мкл), ↑ СОЭ , СРБ при обострении, ↑ IgD (у 60%)

Лечение приступа: Парацетамол – эффект всего у 6%,  
Ибупрофен – в 30%,  
ГКС (1-2 мг/кг per os однократно) –  
эффект 100%

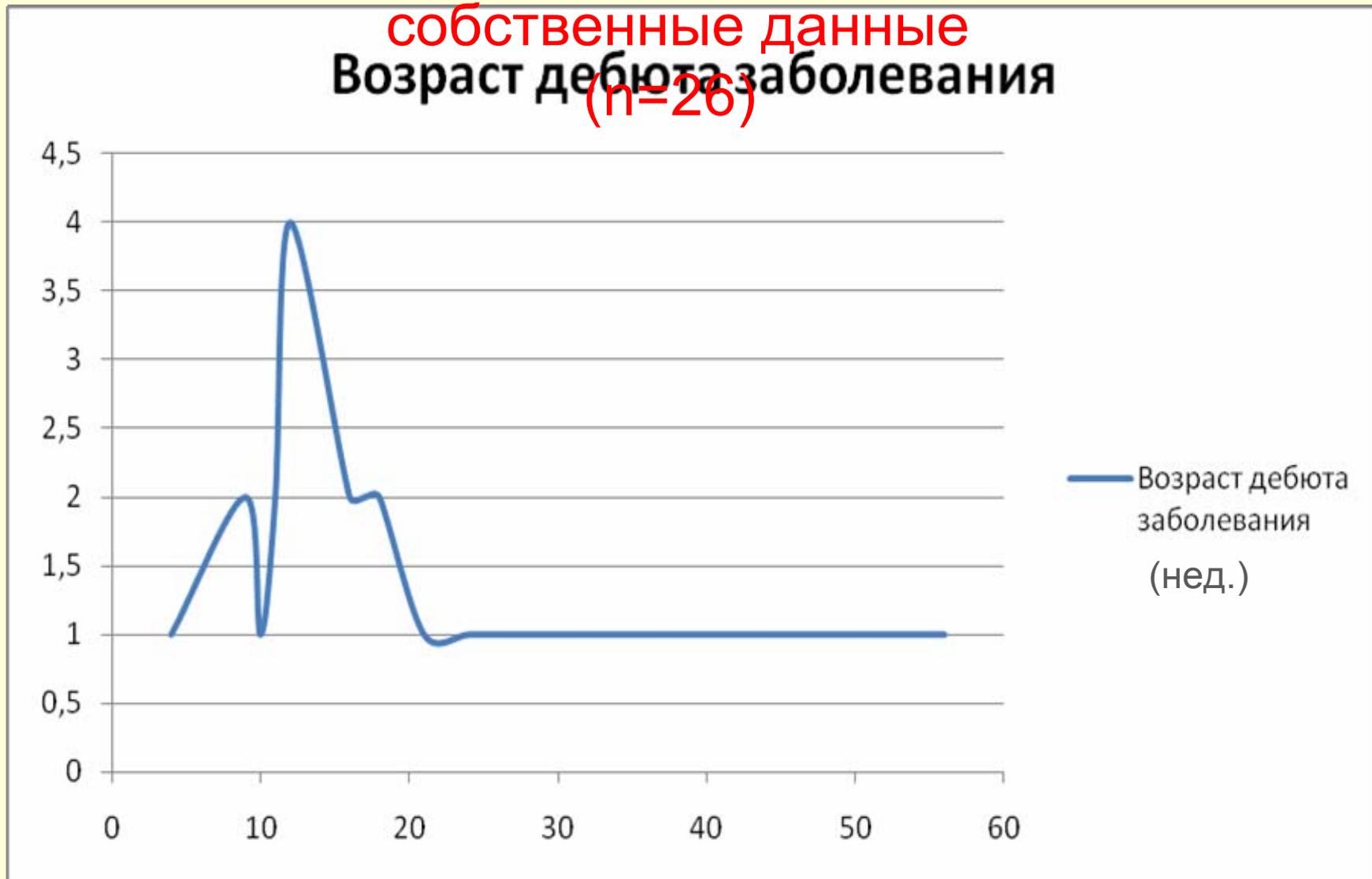
Циметидин – снижает частоту атак при длительном применении (?)

Тонзиллэктомия – излечение в 70-96%

Прогноз: снижение частоты атак

# Синдром Маршалла (PFAPA),

собственные данные  
Возраст дебюта заболевания  
(n=26)



## Синдром Маршалла (PFAPA), собственные данные

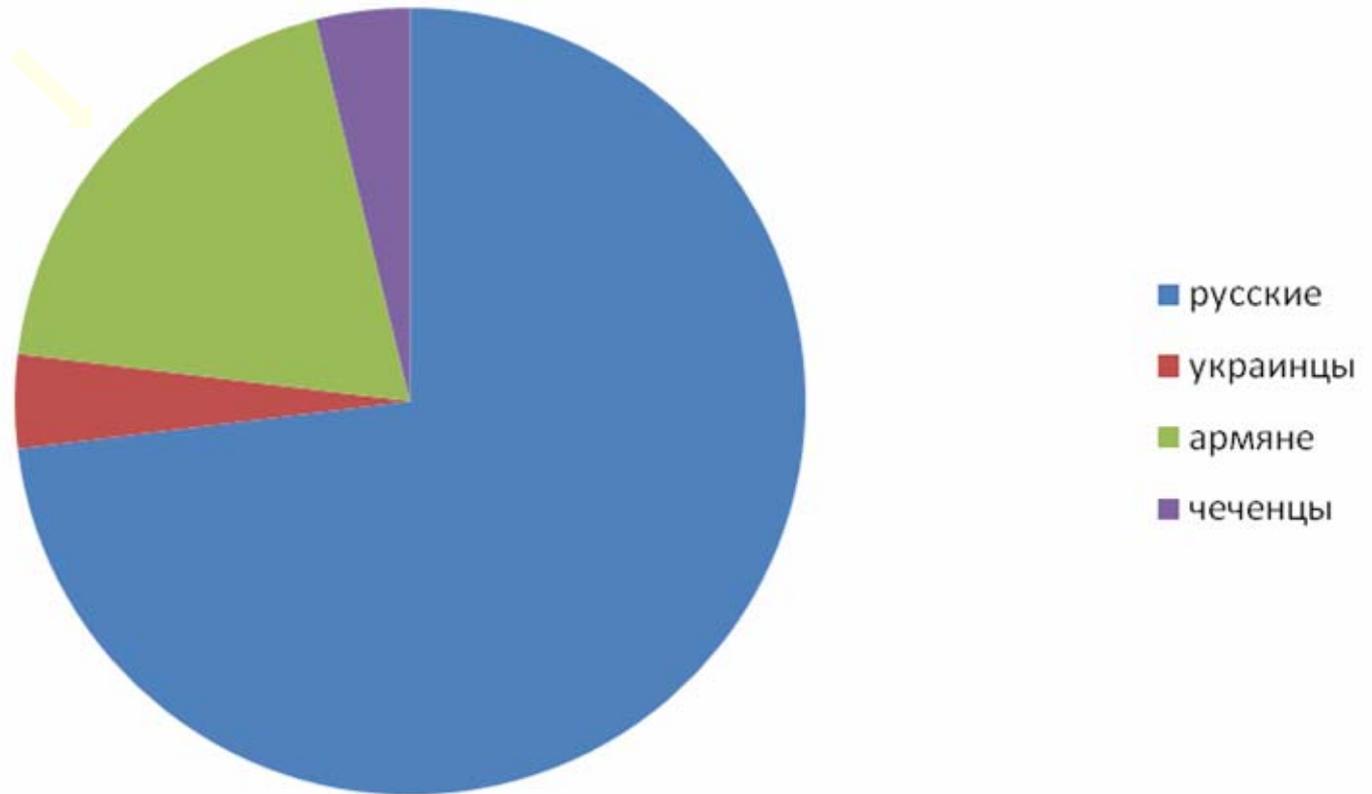
Распределение по полу: М – 18, Д – 8  
М:Д = 2,25

Пациенты с PFAPA, национальность:

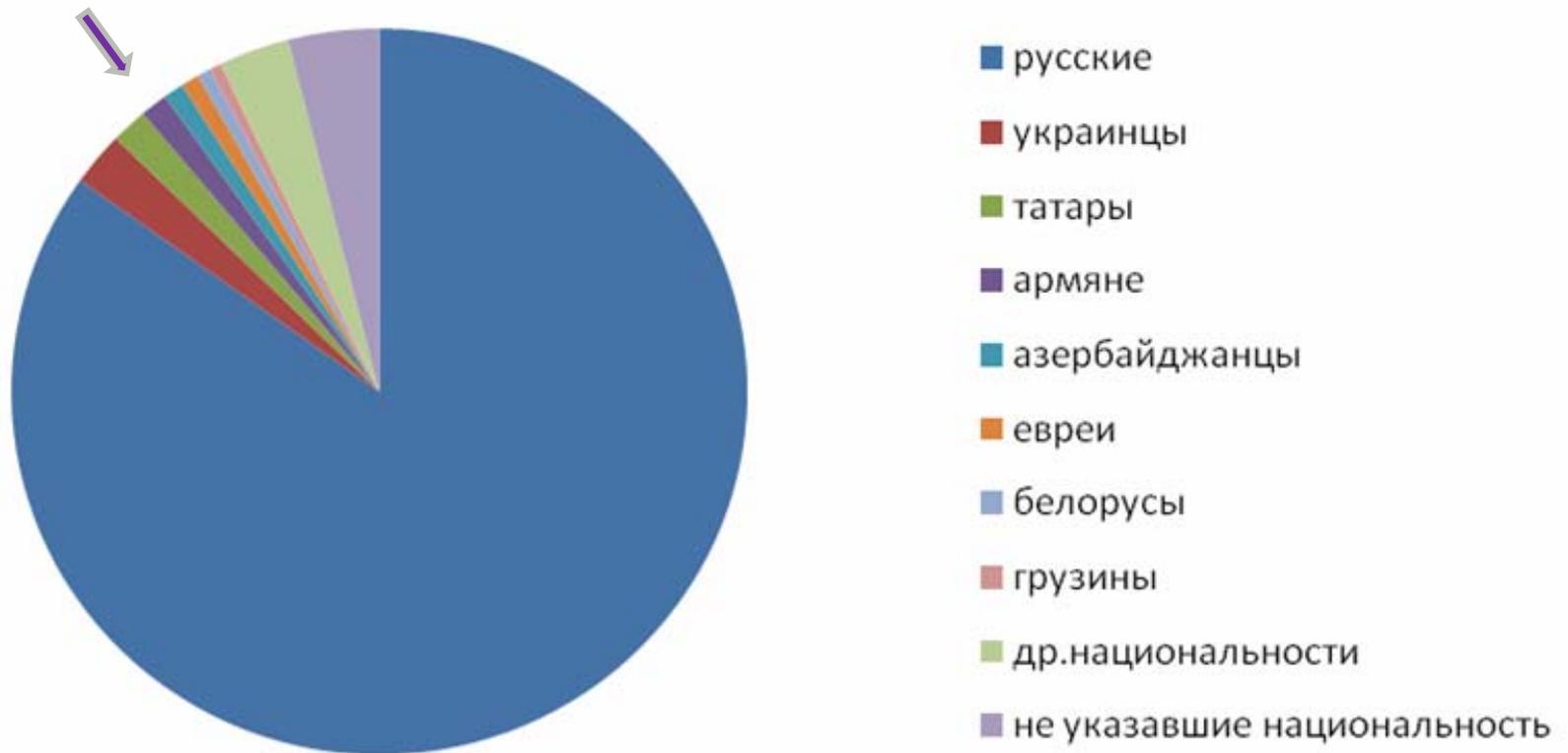
	Количество пациентов	%
Русские	19	73,07
Армяне	5	19,23
Украинцы	1	3,85
Чеченцы	1	3,85
всего	26	100

# Синдром Маршалла (PFAPA), собственные данные

## Национальный состав, пациенты



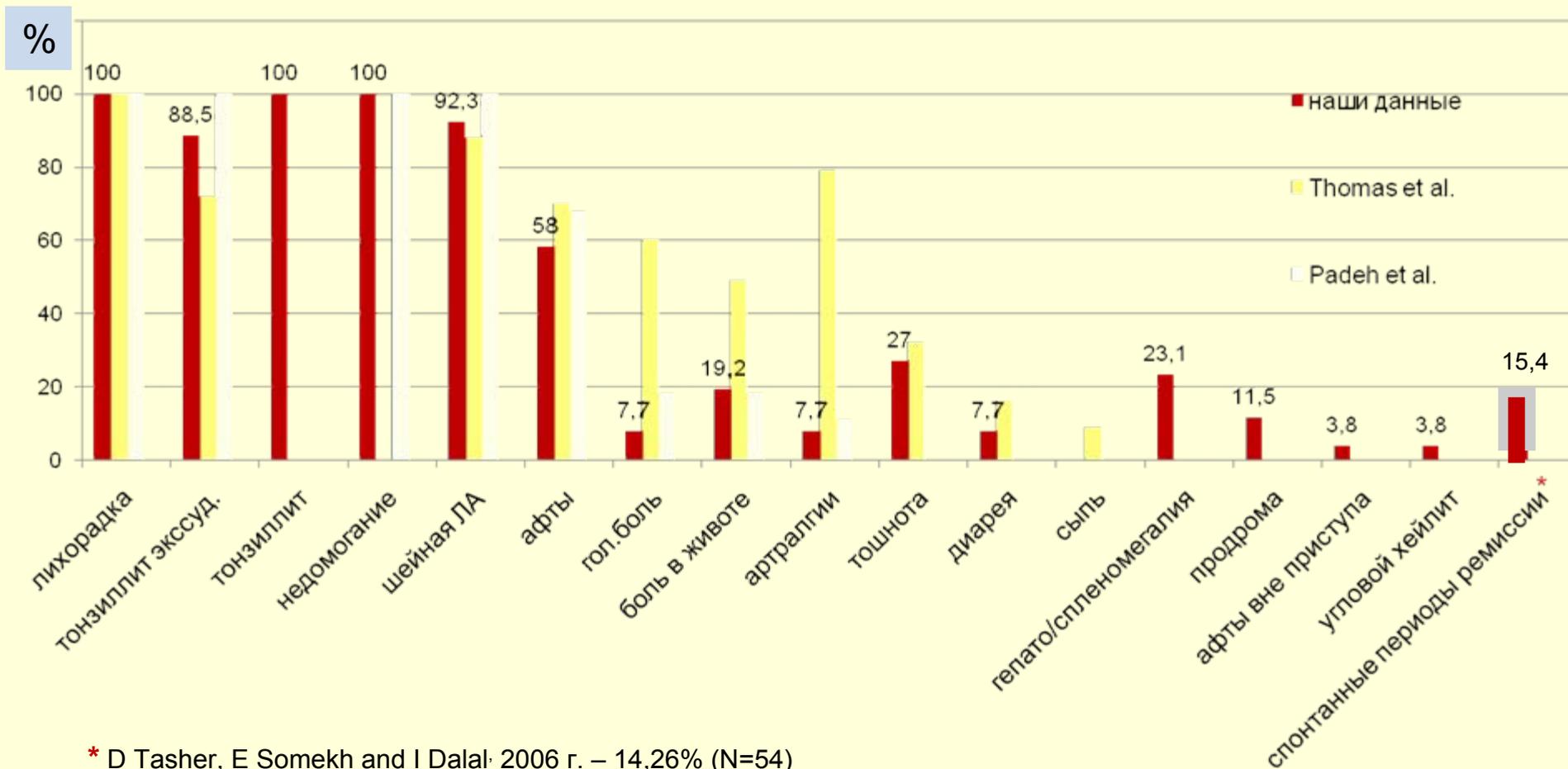
## Этнический состав населения Москвы по данным переписи 2002г.



## Этнический состав населения Москвы по данным переписей населения

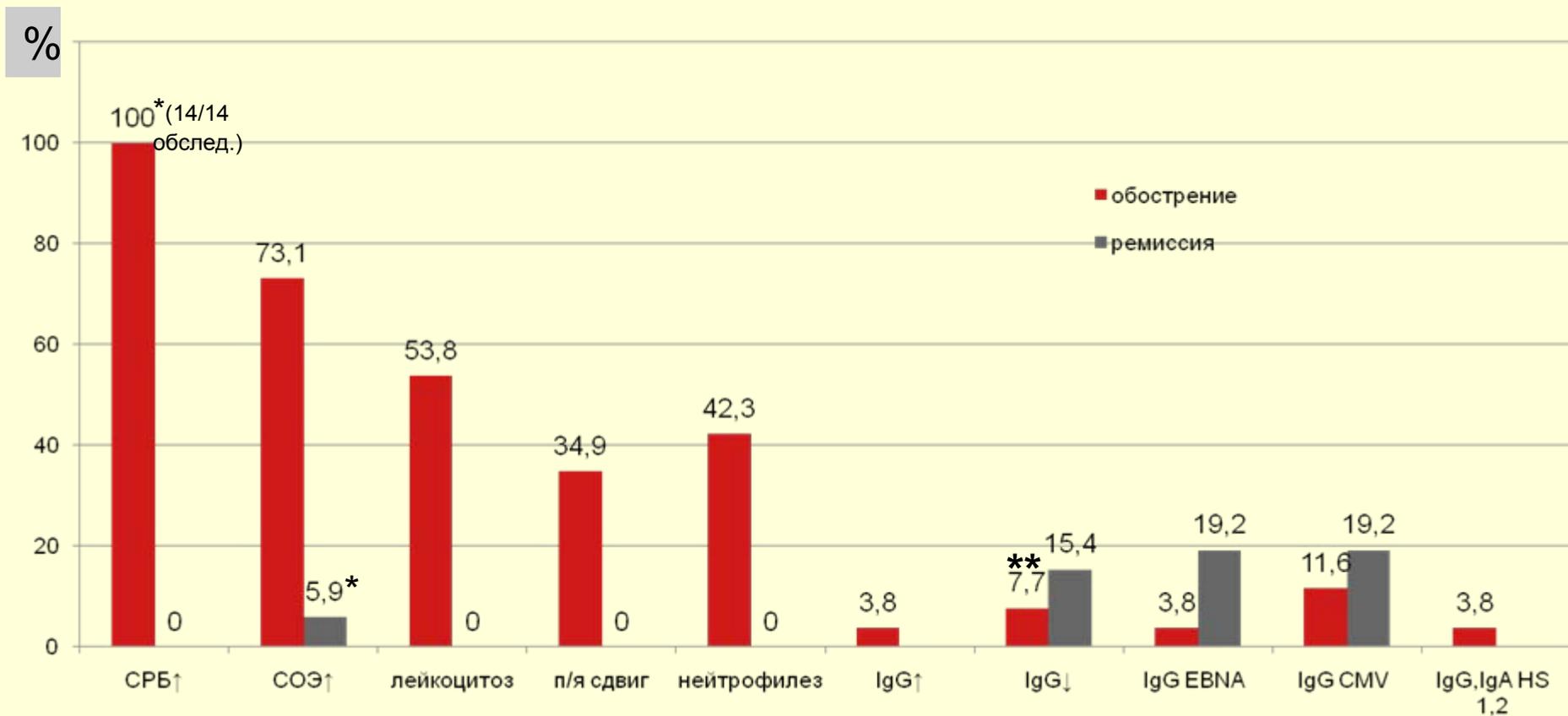
Национальности	Доля во всем населении, в %				Изменение между 1989 и 2002 в процентных пунктах
	1970	1979	1989	2002	
Русские	89,2	90,2	89,7	<b>84,8</b>	-4,9
Украинцы	2,6	2,6	2,8	2,4	-0,4
Татары	1,5	1,6	1,8	1,6	-0,2
Евреи	3,5	2,8	2	0,8	-1,2
Белорусы	0,7	0,7	0,8	0,6	-0,2
<b>Армяне</b>	0,4	0,4	0,5	<b>1,2</b>	0,7
Азербайджанцы	0,1	0,2	0,2	0,9	0,7
Грузины	0,1	0,2	0,2	0,5	0,3
Другие национальности	1,8	1,4	1,9	3,1	1,2
Не указавшие национальность	0	0	0	4	4

# Симптоматика РНАРА по собств. и литературным данным



\* D Tasher, E Somekh and I Dalal· 2006 г. – 14,26% (N=54)

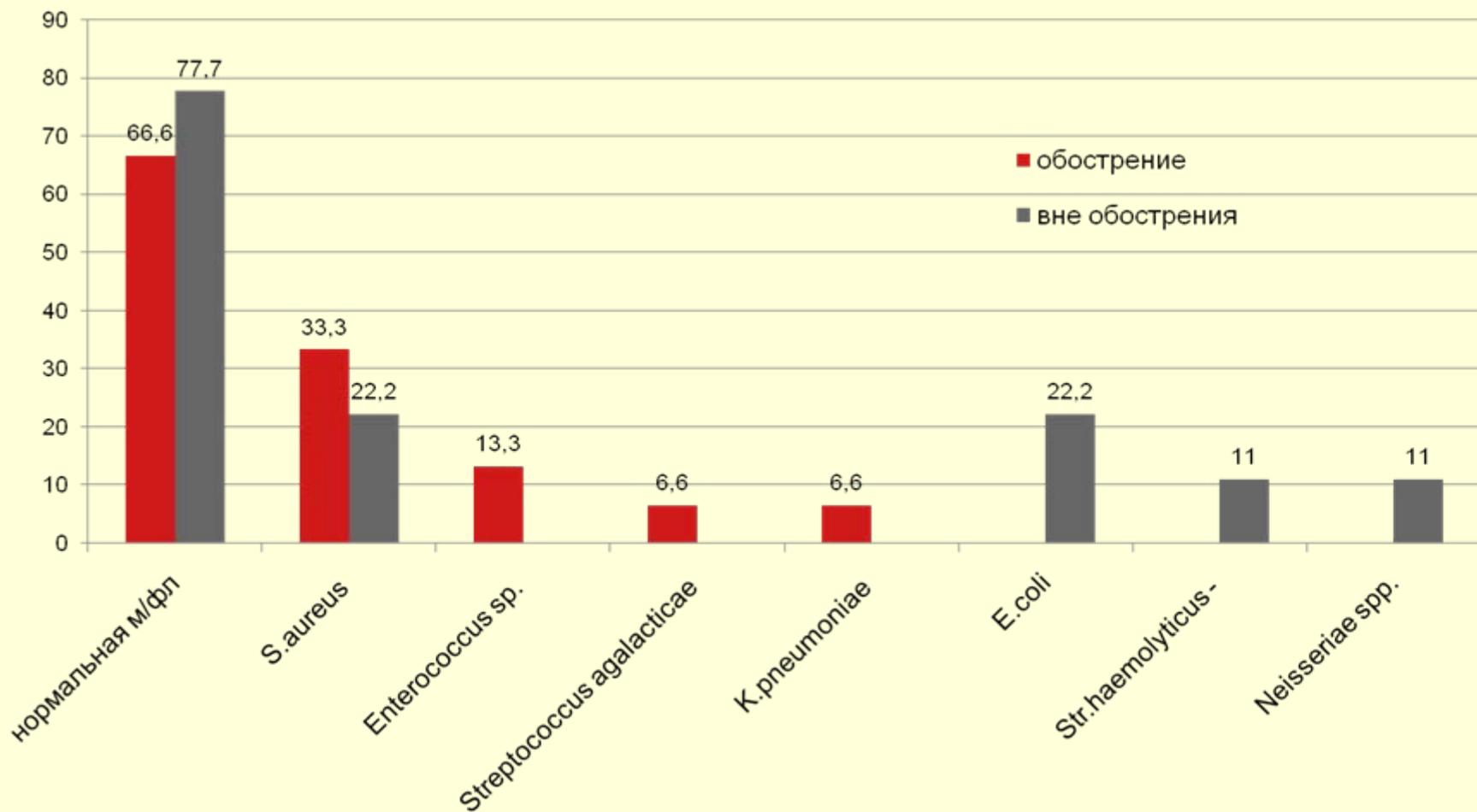
# Пациенты с РФАРА, лабораторные данные (n=26)



\* из обследованных

\*\* в ремиссии 1 – не обследован, 1 – IgG на н.границе N

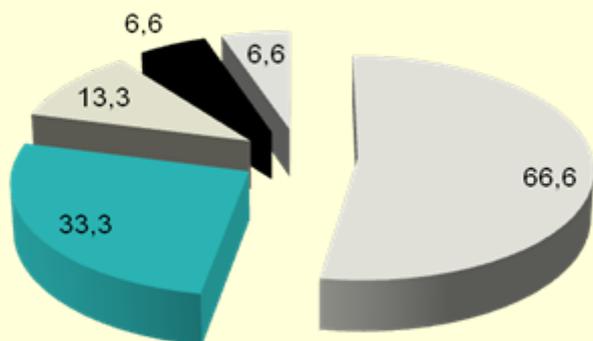
# Пациенты с РФАРА, микробиологические исследования\*



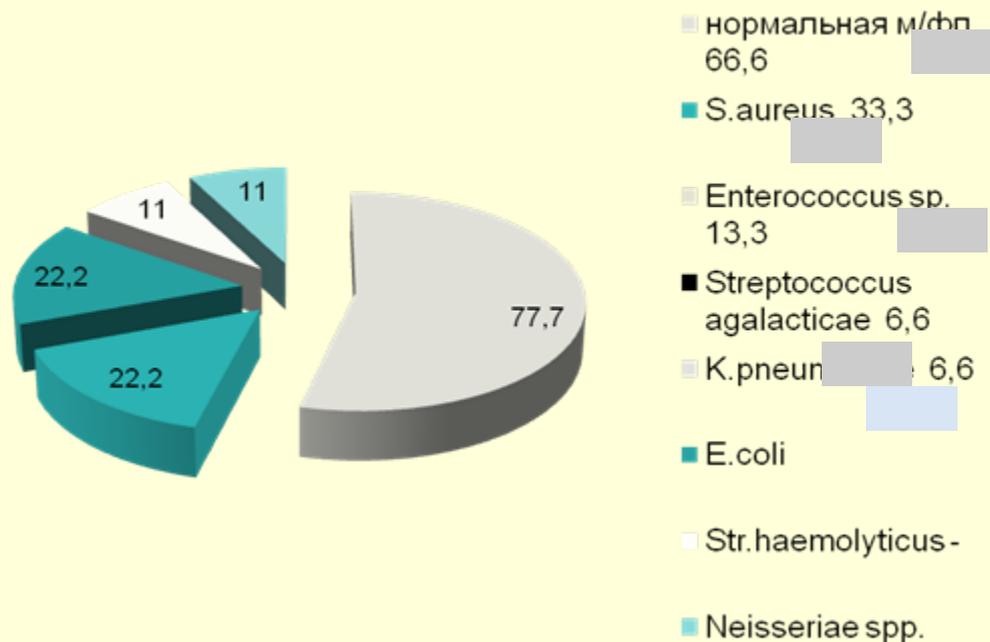
\* В пер.обострения n=15,  
вне обострения n=10

# Пациенты с РФАРА, микробиологические исследования\*

обострение



вне обострения



\* В пер.обострения n=15,  
вне обострения n=10

# Пациенты с РФАРА, генетические аспекты

Наследственность отягощена – 14/26 (53,8%)

По линии матери – 9/14 (64,3%)

По линии отца – 5/14 (35,7%)

- Схожая симптоматика в детстве - 9/26 (34,6%)
- Хр. Тонзиллит – 3/26 (11,5%)
- Афтозные стоматиты (в т.ч, у нескольких членов семьи) – 4/26 (15,4%)
- Холодовая аллергия – 1/26 (3,8%)

Молекулярно-генетическое исследование:

Мутации MEFV:

Обследовано – 7/26 (27%)

гетерозиготное носительство E148Q - 1/7=14,2%

мутации TNFR1:

Обследован 1/26, исключено.

# Пациенты с РФАРА, сопутствующие заболевания

- гипогаммаглобулинемия (IgG < 2σ от возр.) – 4/26 (**15,4%**)
  - 2 – IgG нормализовался с возрастом
  - 1 – сохраняется в 6 лет
  - 1 - выбыл
- Атопический дерматит – 2/26 (7,7%)
- Бронхиальная астма – 1/26 (3,8%)
- Болезнь Kawasaki в анамнезе – 1/26 (3,8%)

Встречаемость транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемии:

- A M Walker et al., Department of Immunology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia. – 46/2468 обследованных < 2 лет (**1,86%**), из них у 28 – в единичных тестах, катанез (-)

(в популяции 0,006 – 0,05%)

## Пациенты с РФАРА, лечение

вид	Кол-во больных	Купирование приступа	Удлинение интервалов	ремиссия
Всего терапия ГКС	19 (73%)	19/19 (100%)	5/19 (26,3%)	0
Преднизолон	18 (69,2%)			
дексаметазон	1 (3,8%)			
Циметидин	2 (7,7%)	0	1 /2	0
Тонзиллэктомия	7 (26,9%)	-	-	6/7* (86%)

\* 1/7 – «отсроченная» ремиссия -3 эпизода после ТЭ, далее ремиссия

## Пациенты с РГАРА, эффективность хирургических методов:

Тонзиллэктомия –  
86% (собств. данные)

Аденотонзиллоэктомия –  
70-96% - в ретроспективных исследованиях;  
63% - в рандомизированном исследовании



