



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);

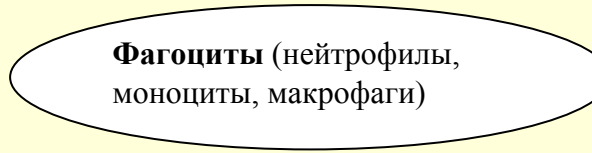
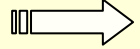
в) резорбционного генеза (ушиб, сдавление, ожог, некроз, асептическое воспаление способствуют образованию эндогенных пирогенов);

г) эндокринного генеза (феохромоцитома, гипертиреоз);

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

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

Инфекционные пирогены
(бактериальные экзо- и
эндотоксины, вирусы)



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

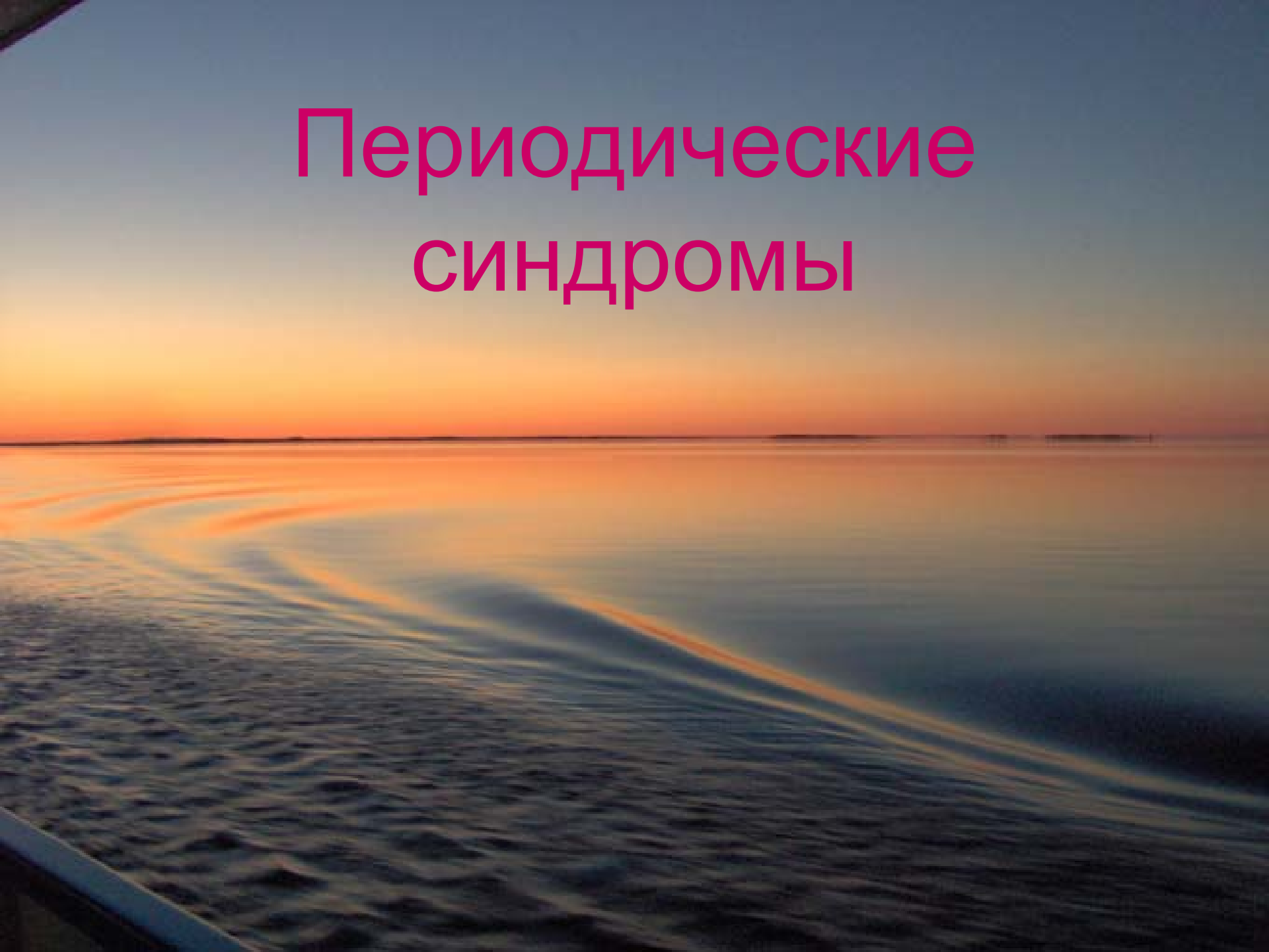


Лихорадка неясной этиологии

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

A photograph of a sunset over a large body of water. The sky is a gradient of colors from deep blue at the top to bright orange and yellow near the horizon. The water is dark blue with a prominent white wake from a boat curving across the foreground. The overall mood is serene and calm.

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

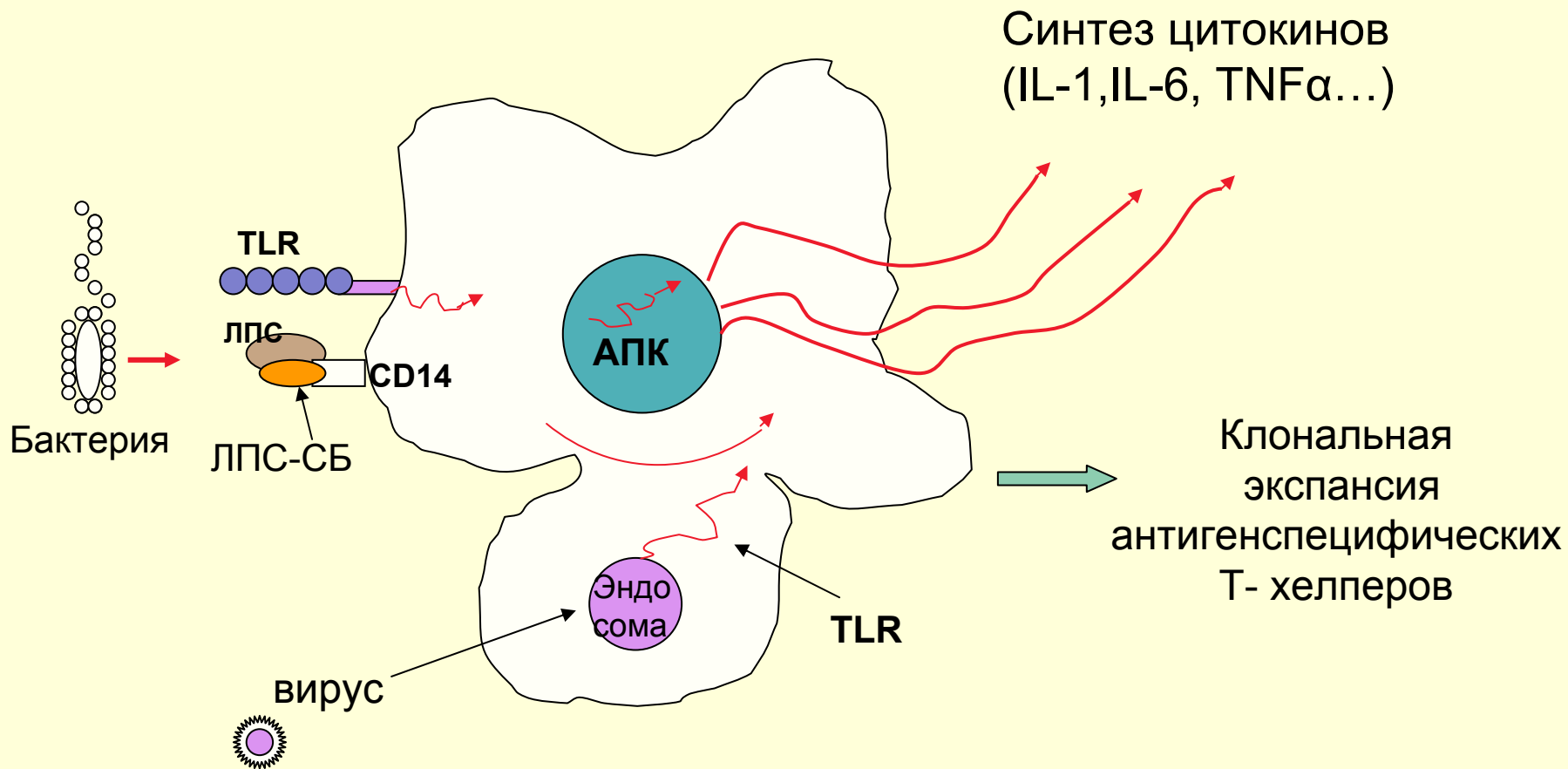
Приступ заболевания:

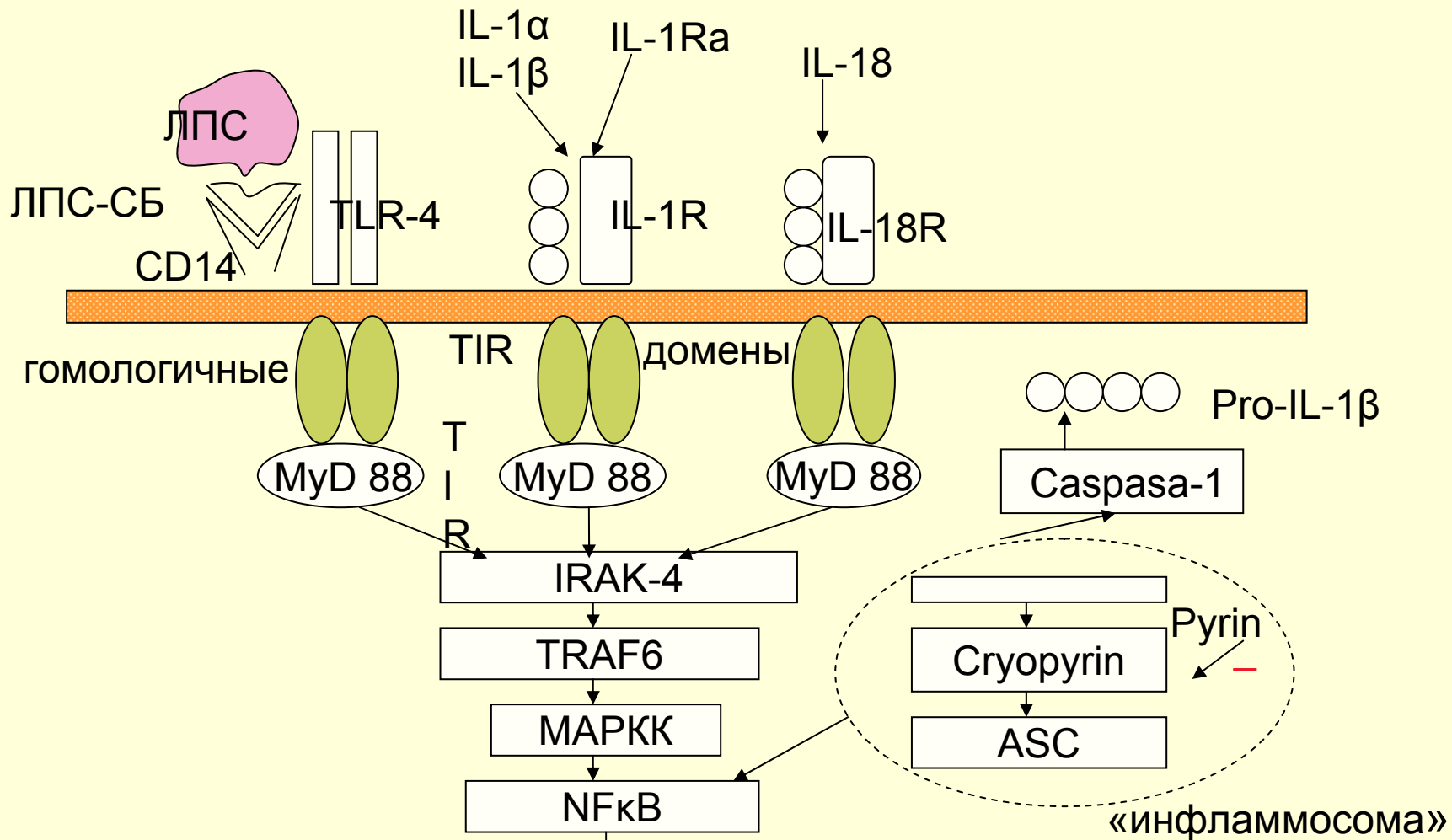
- лейкоцитоз
- повышение уровня белков ответа острой фазы
- (+\-) поражение костно-мышечной системы, лимфоаденопатия, кожные высыпания
- +\- амилоидоз

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 α | • 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

FMF

Familial
Mediterranean
Fever

TNF **R**eceptor
Associated **P**eriodic
Syndrome

TRAPS

MKD

Mevlanate-**K**inase
Diseases :

Hyper IgD Syndrome/
periodic fever
Mevalonic Aciduria

Familial **C**old
Autoinflammatory
Syndrome,

FCAS

Muckle-**W**ells **S**yndrome,

MWS

Chronic **I**nfantile
Neurological **C**utaneous
and **A**rticular syndrome

CINCA

Progenic sterile
Arthritis, **P**oderma
gangrenosum, and
Acne syndrome

PAPA

CD/BS

Crohn's **D**isease /
Blau **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.,

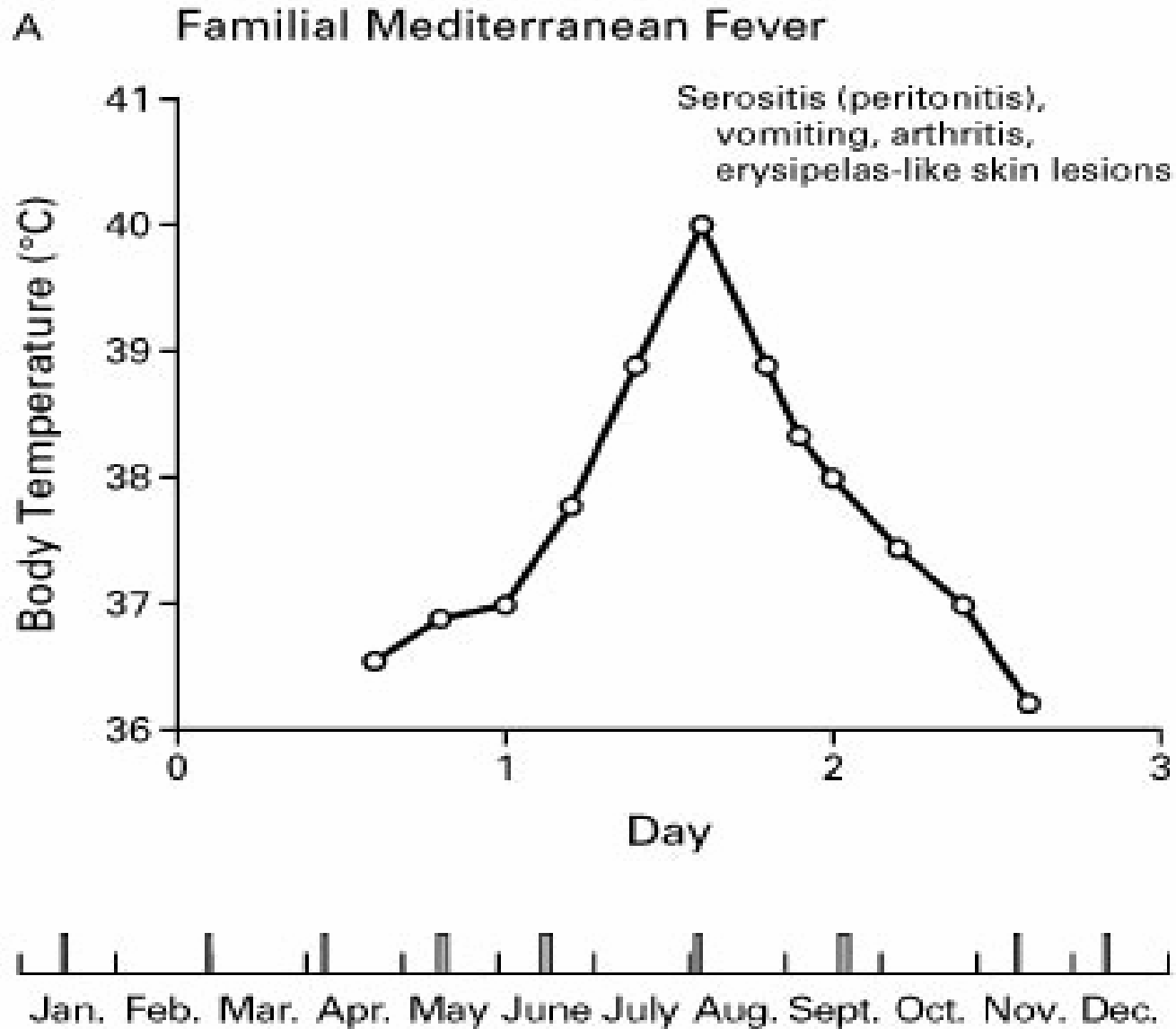
лучезапястн. суст.)

- 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

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

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

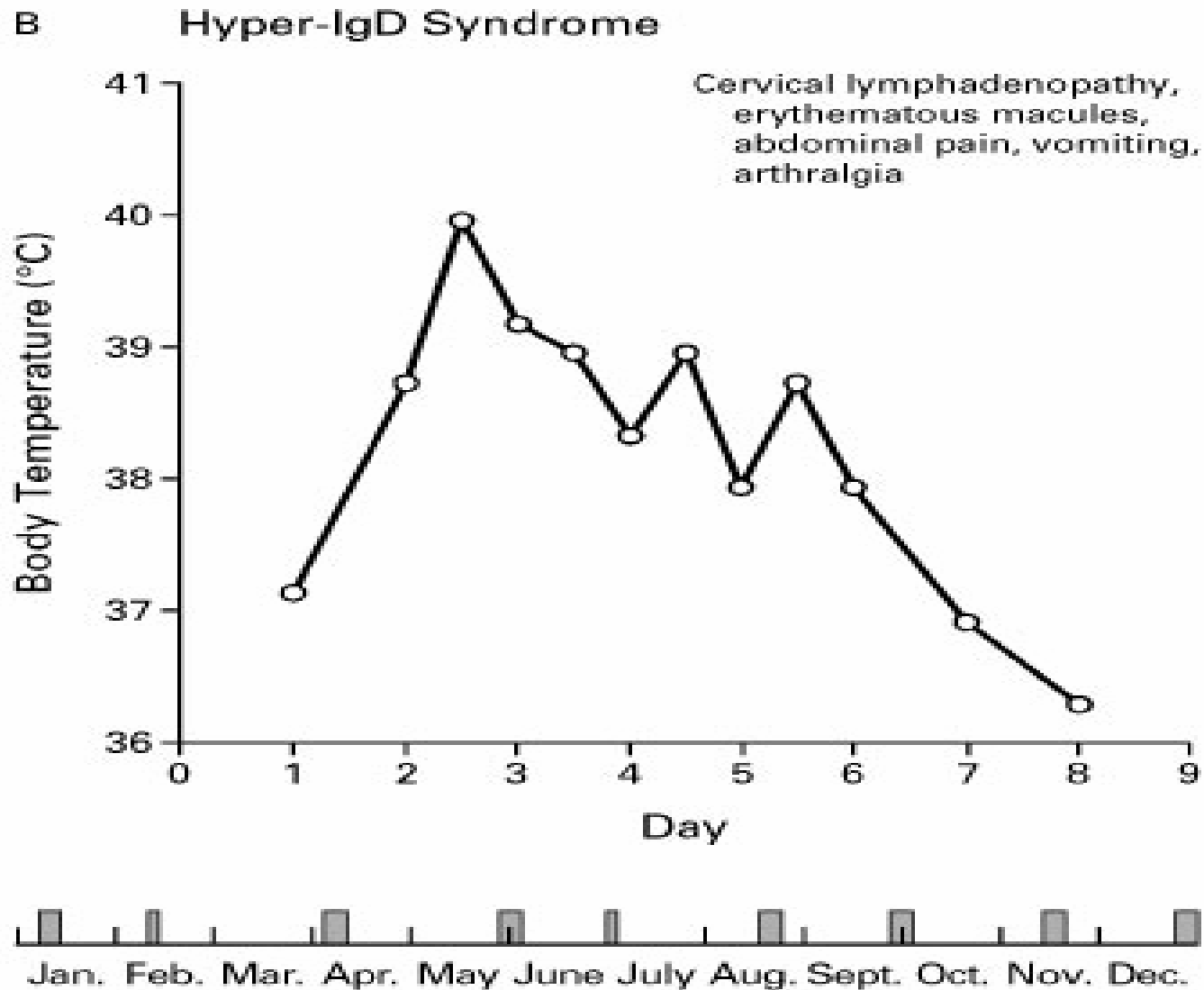
Гипер-IgD синдром: .

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



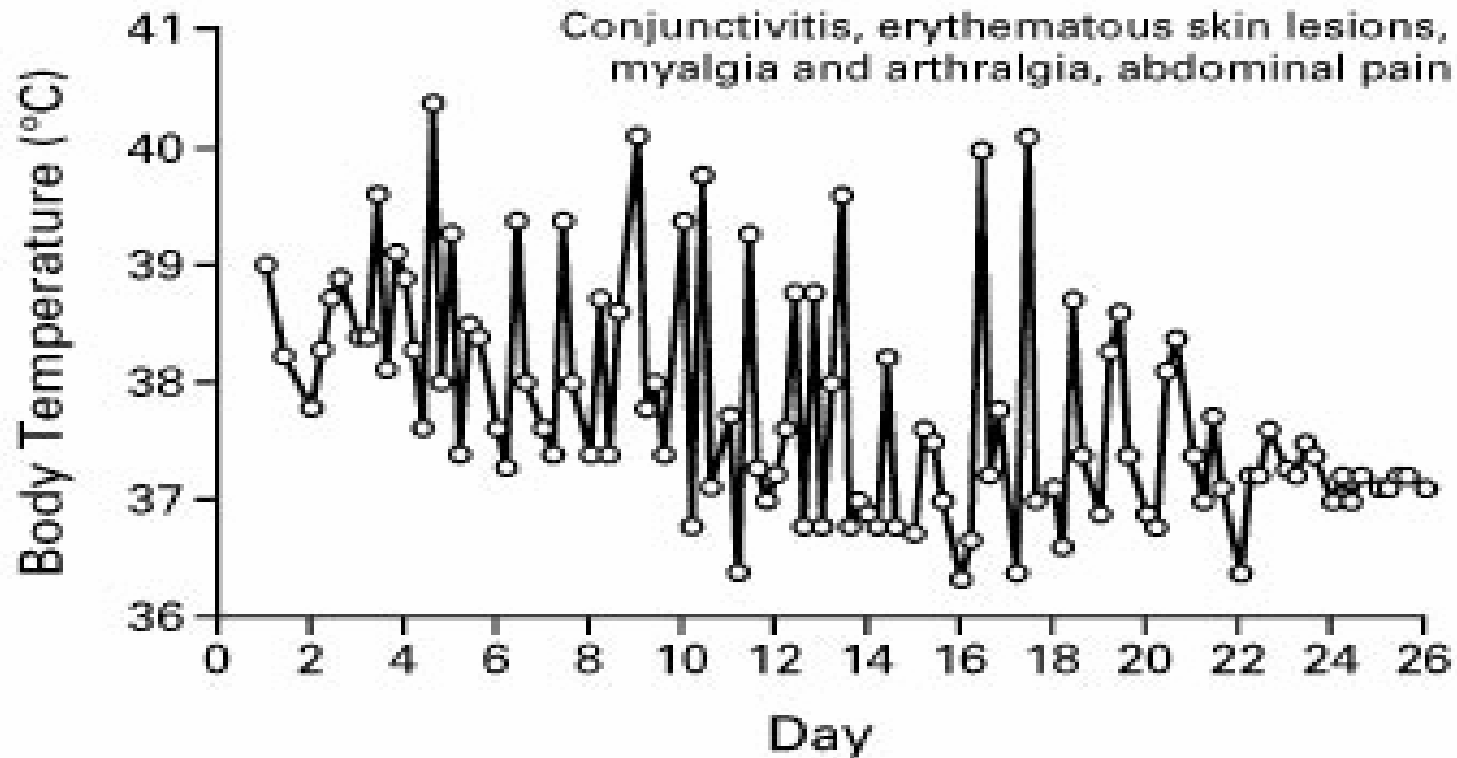
TRAPS: 1982 г.(Hibernian fever)

- 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

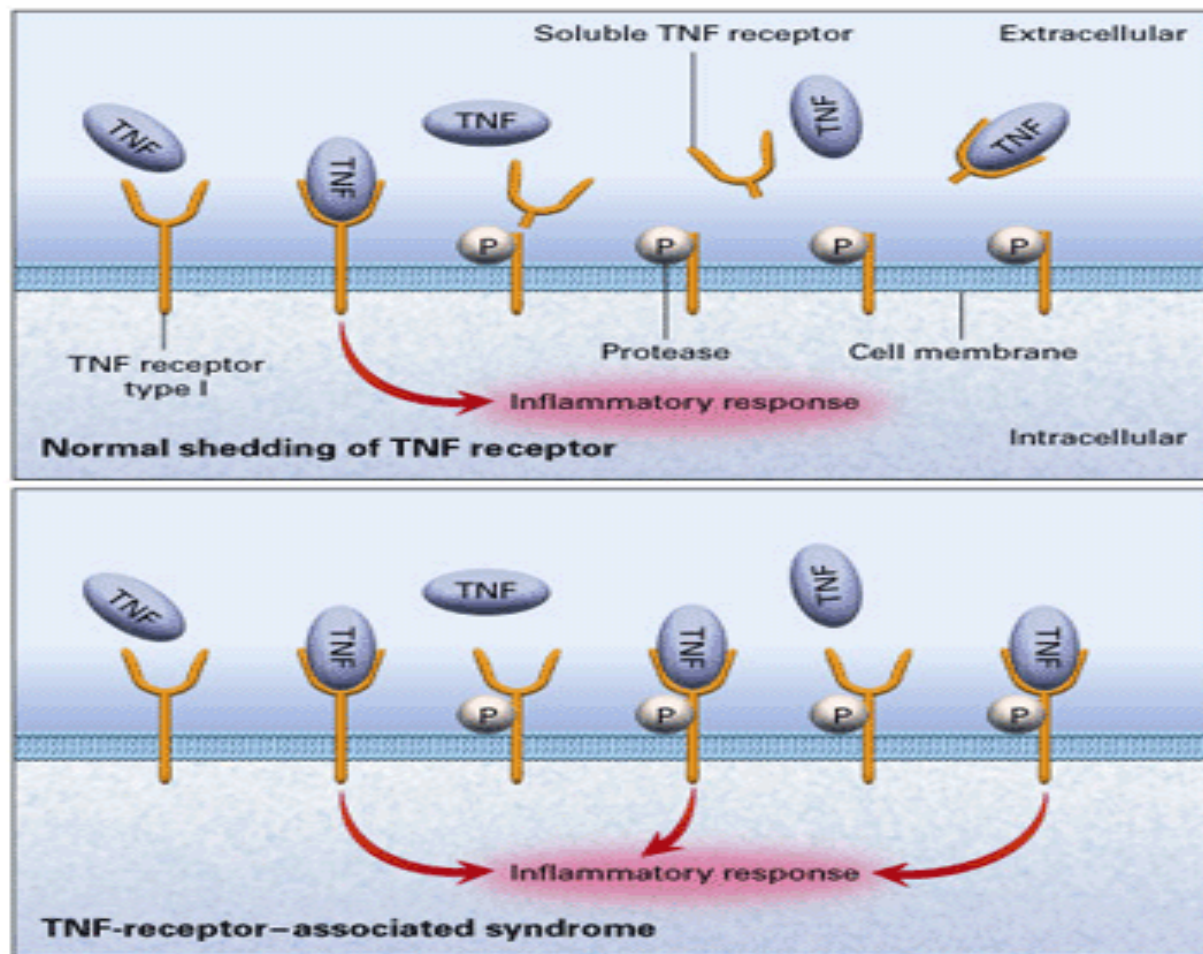
Лабораторные данные:

- 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

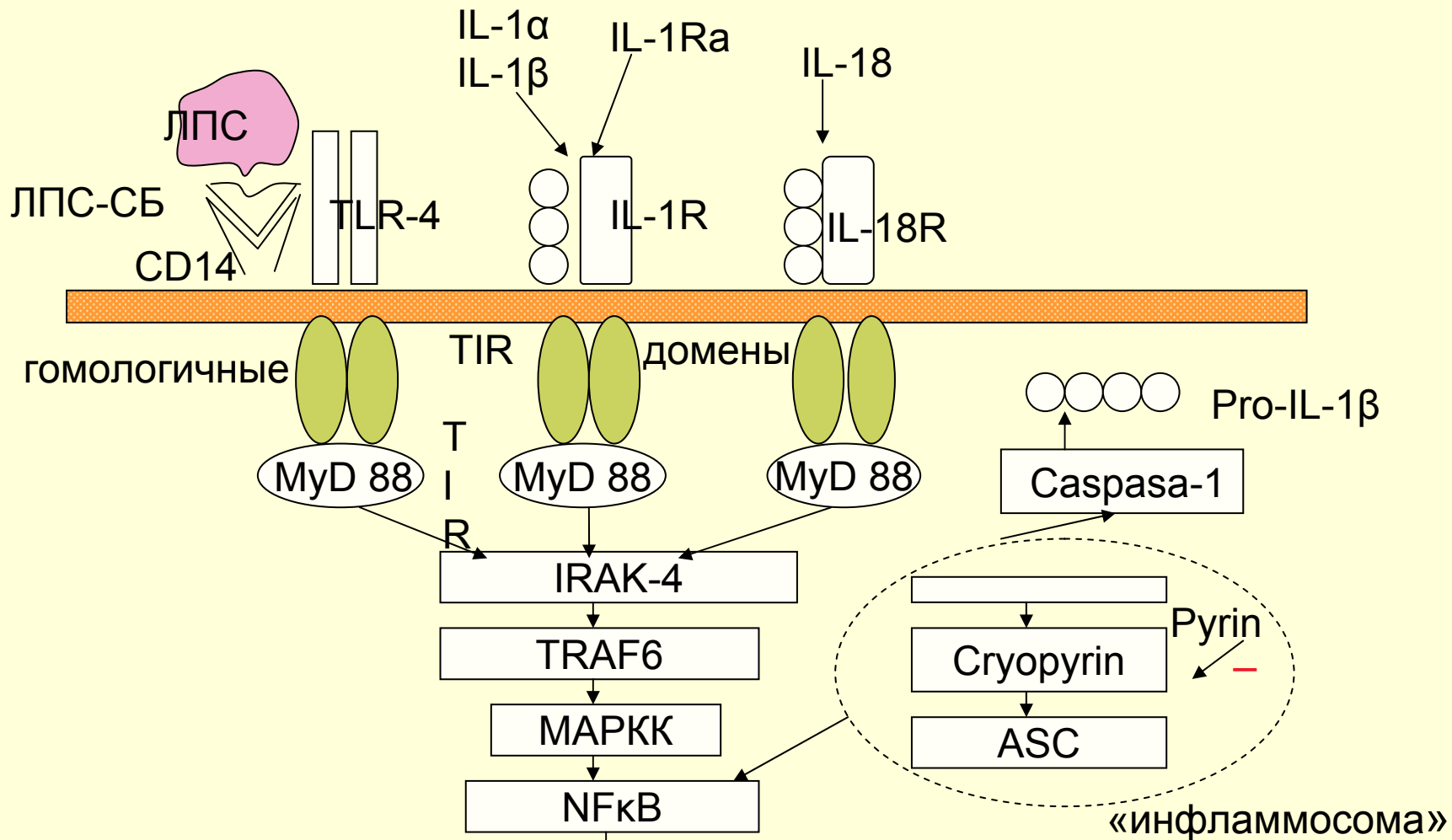


Лечение:

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

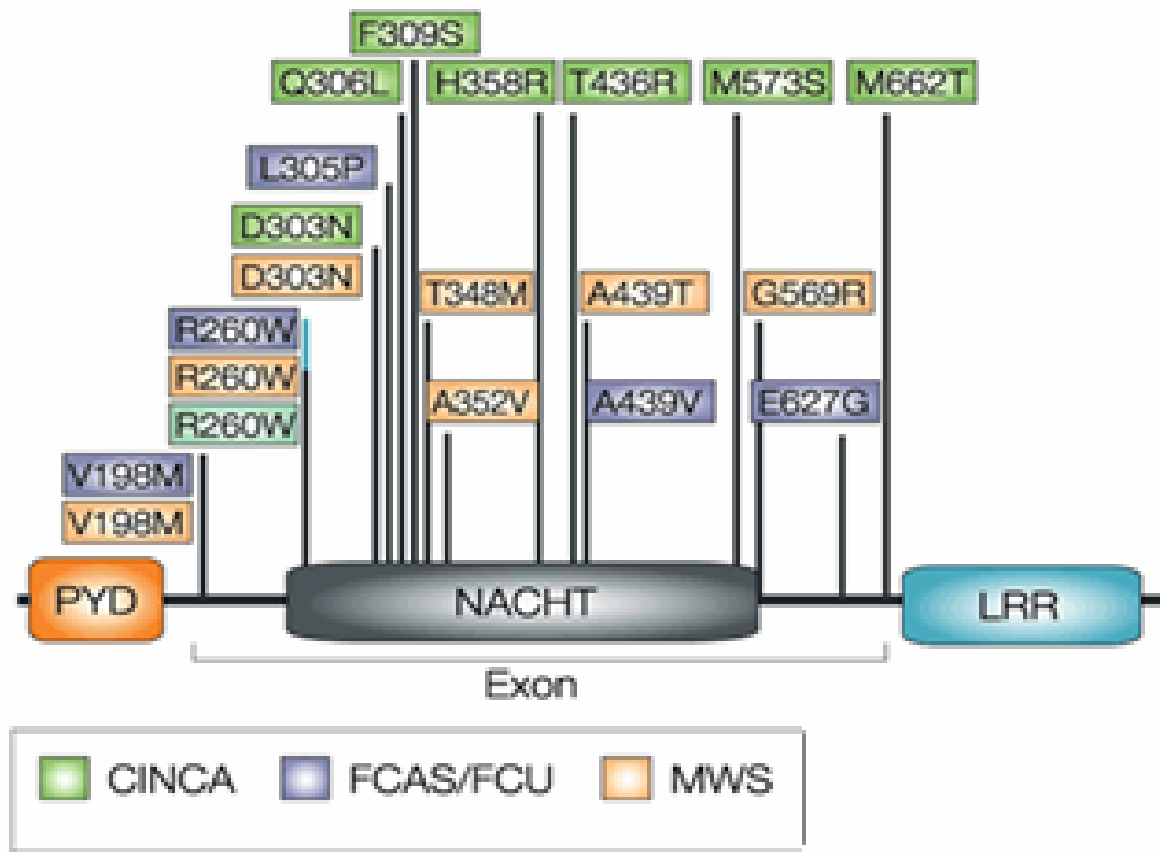
Прогноз:

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

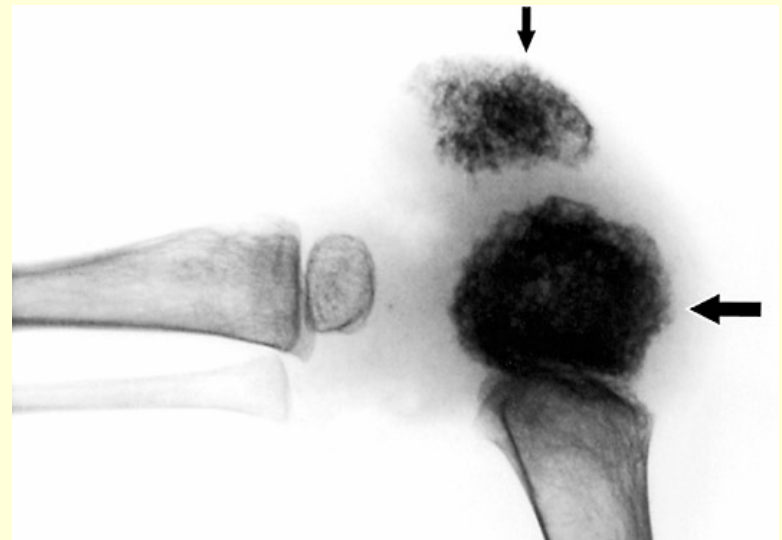
Прогноз: от легкого/асимптомного течения до амилоидоза

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

PAPA-СИНДРОМ/ **P**yogenic sterile **A**rthritis, **P**yoderma gangrenosum, and **A**cne syndrome

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

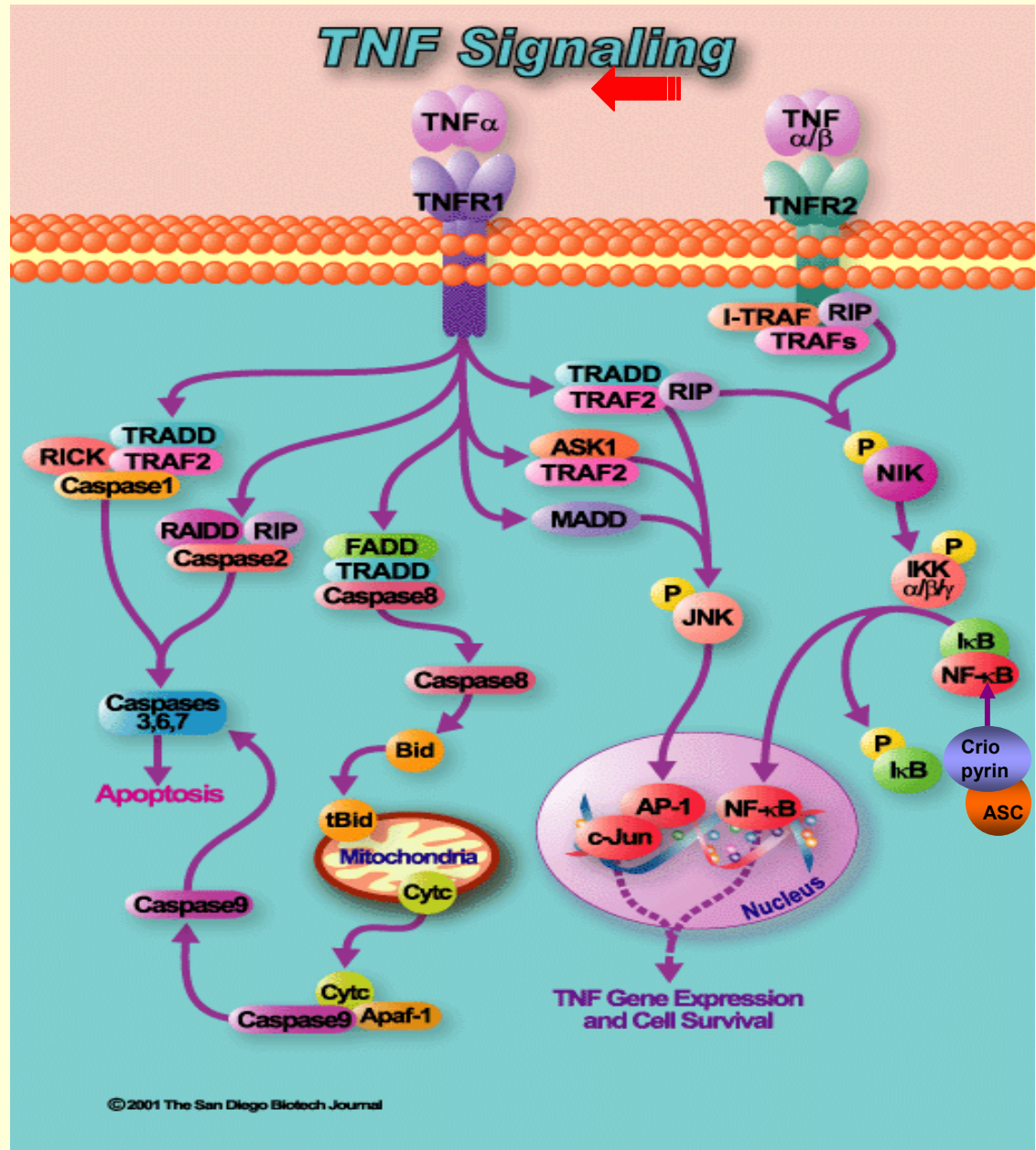
Болезнь Крона: генетически гетерогенное заболевание (ассоц. С 19, 16, 14, 12, 6, 5, 3, 1 хромосомами)

- 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,
- Адениит,
- 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

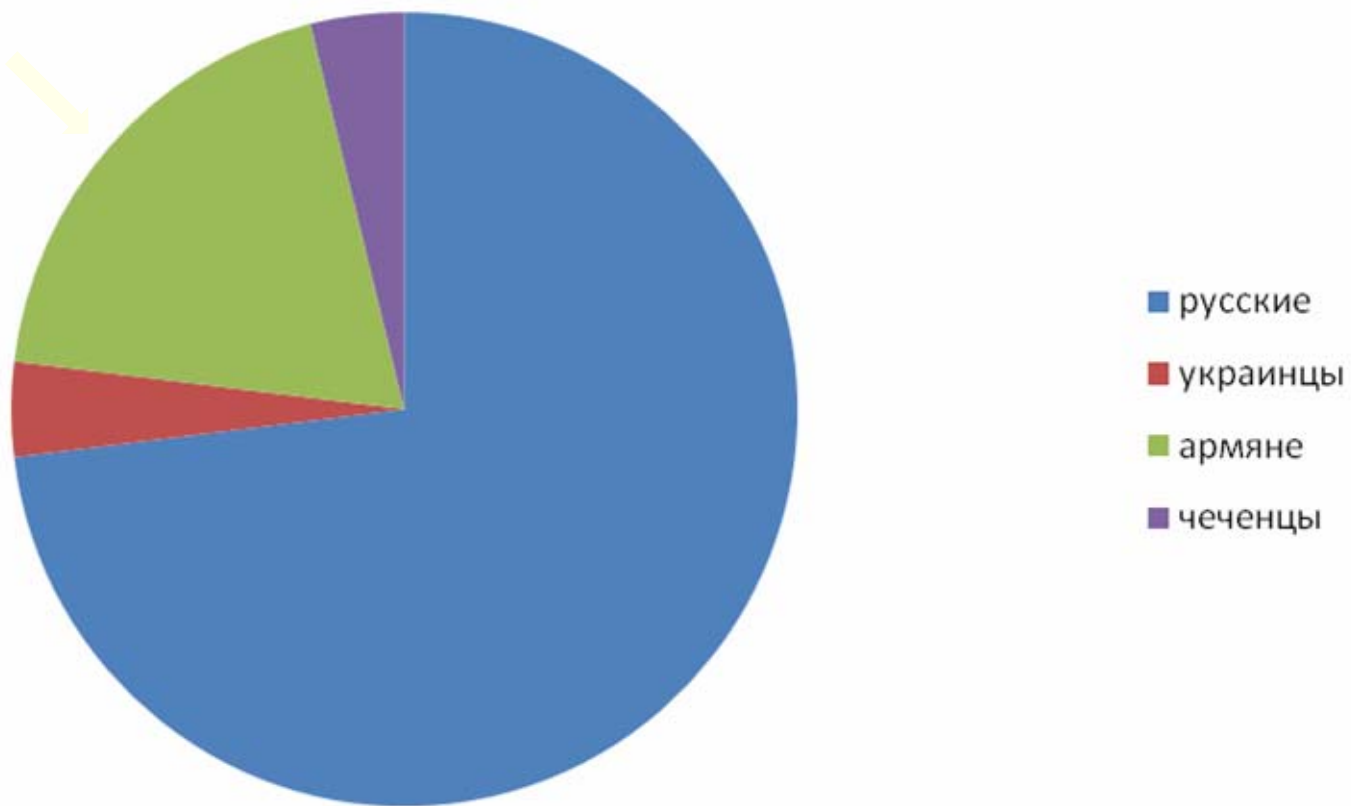
Распределение по полу: М – 18, Д – 8
М:Д = 2,25

Пациенты с PFAPA, национальность:

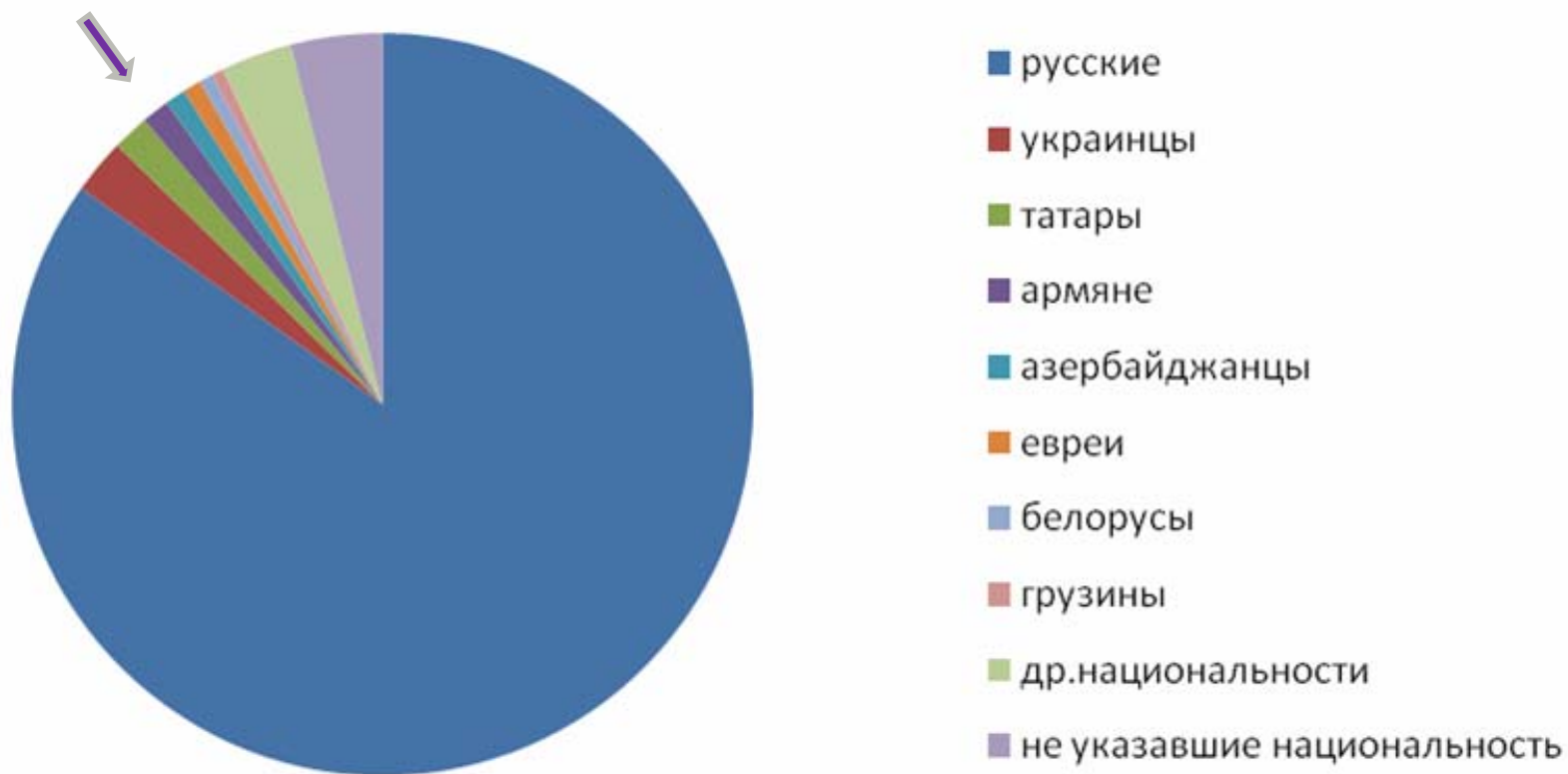
| | Количество пациентов | % |
|----------|-------------------------|-------|
| Русские | 19 | 73,07 |
| Армяне | 5 | 19,23 |
| Украинцы | 1 | 3,85 |
| Чеченцы | 1 | 3,85 |
| всего | 26 | 100 |

Синдром Маршалла (PFAPA), собственные данные

Национальный состав, пациенты



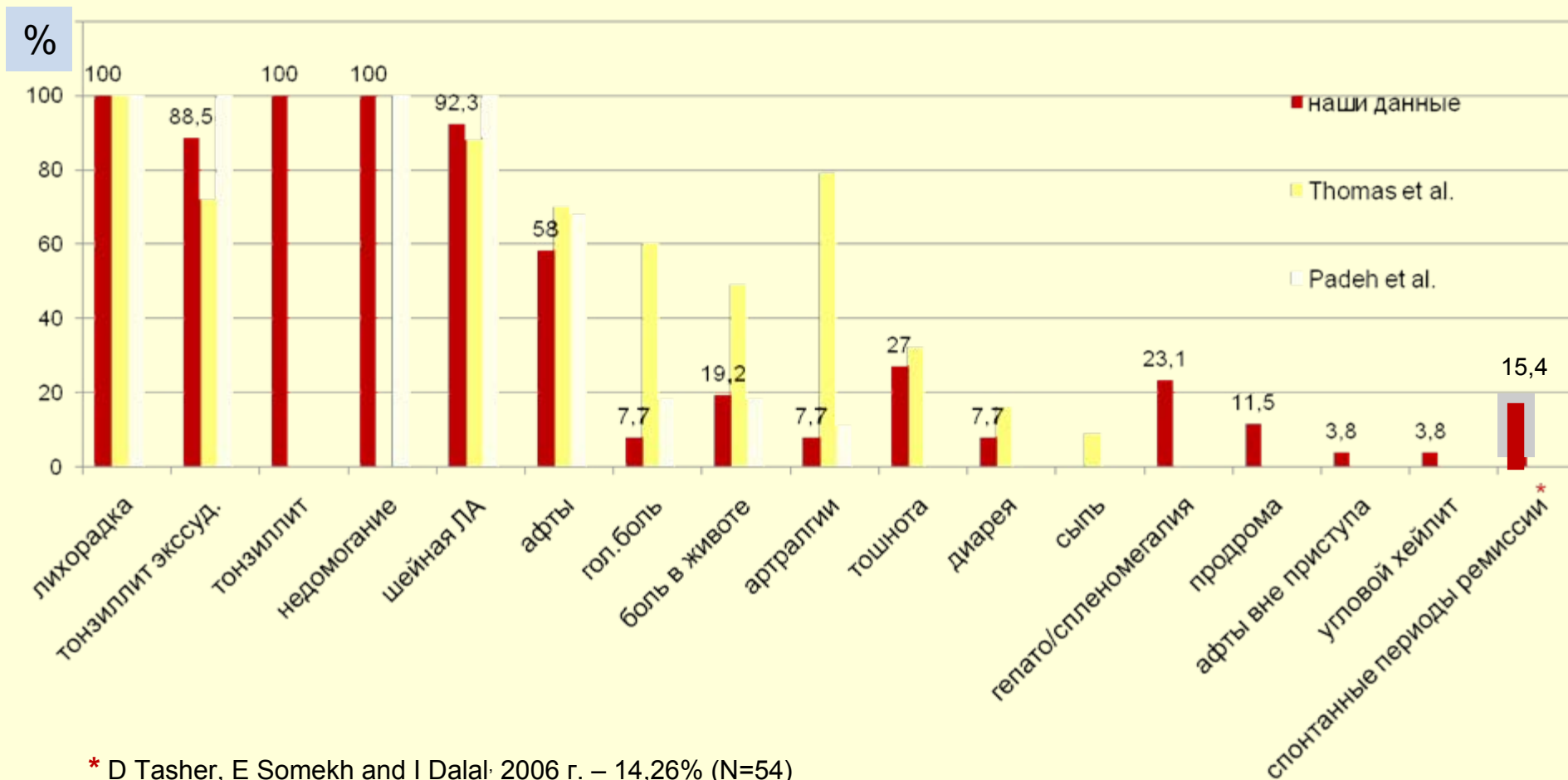
Этнический состав населения Москвы по данным переписи 2002г.



Этнический состав населения Москвы по данным переписей населения

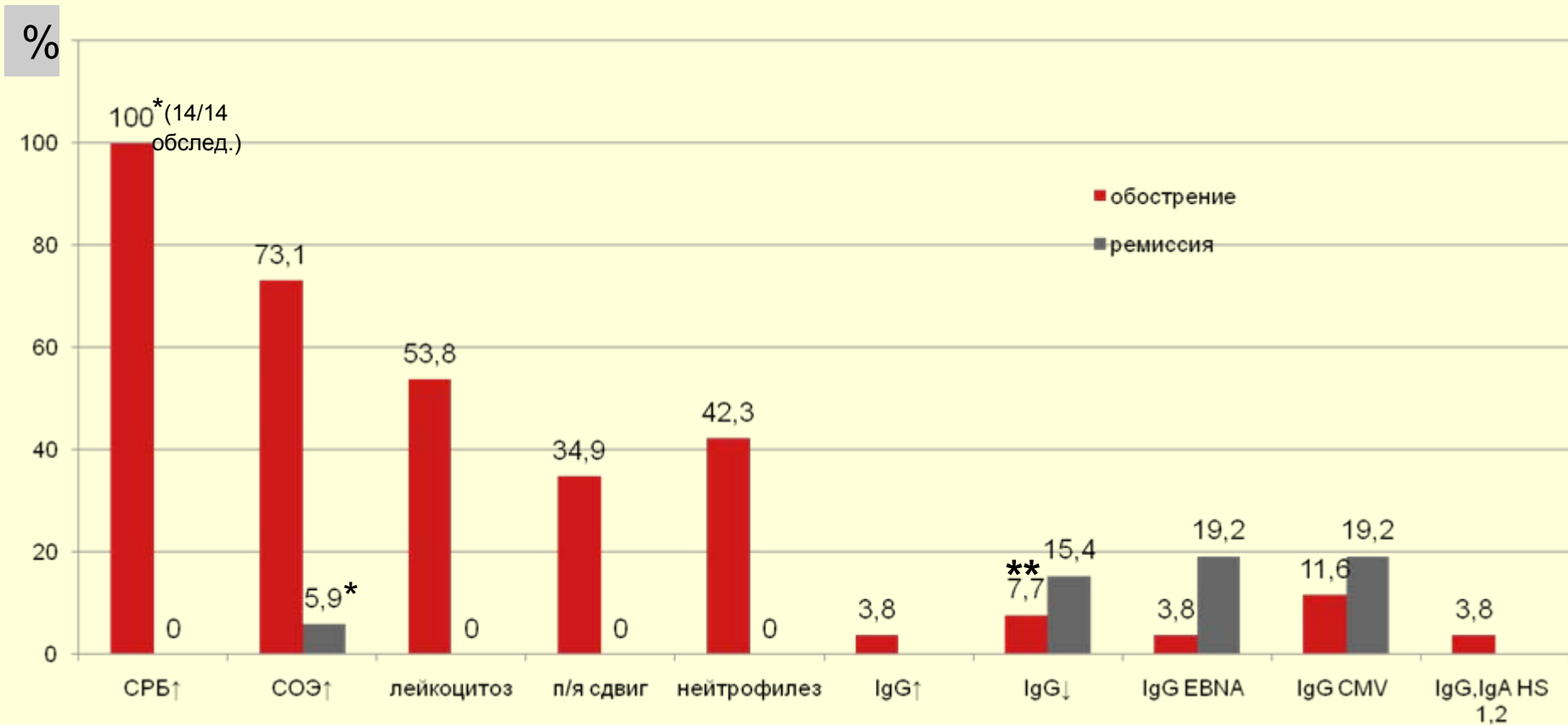
| Национальности | Доля во всем населении, в % | | | | Изменение между 1989 и 2002 в процентных пунктах |
|-----------------------------|-----------------------------|------|------|-------------|--|
| | 1970 | 1979 | 1989 | 2002 | |
| Русские | 89,2 | 90,2 | 89,7 | 84,8 | -4,9 |
| Украинцы | 2,6 | 2,6 | 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 |
| Армяне | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 1,2 | 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)

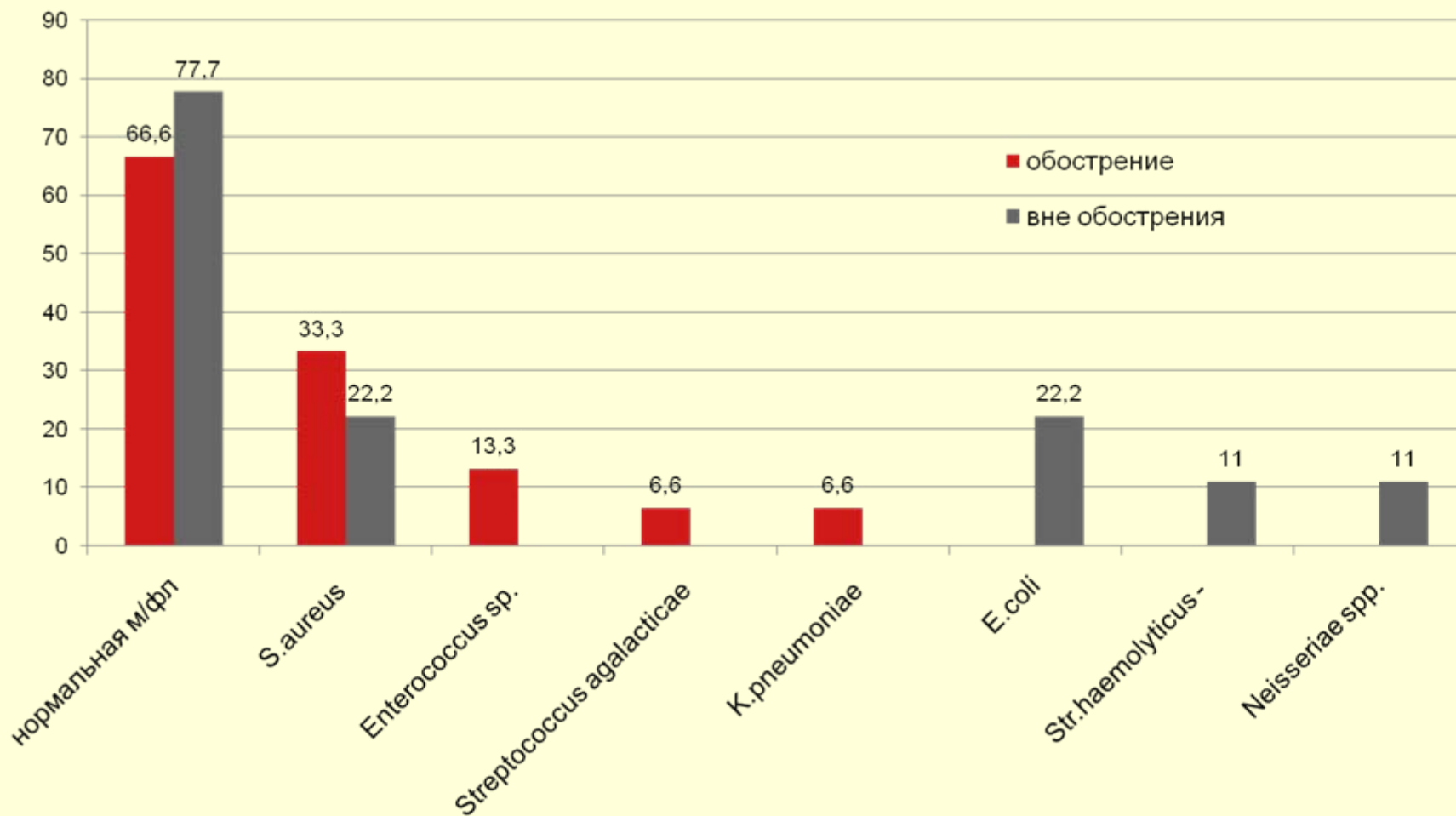
Пациенты с РФАРА, лабораторные данные (n=26)



* из обследованных

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

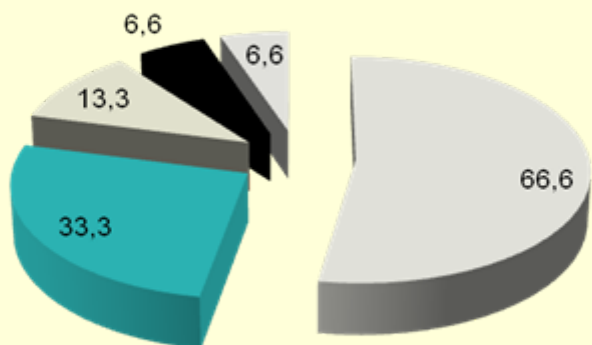
Пациенты с РФАРА, микробиологические исследования*



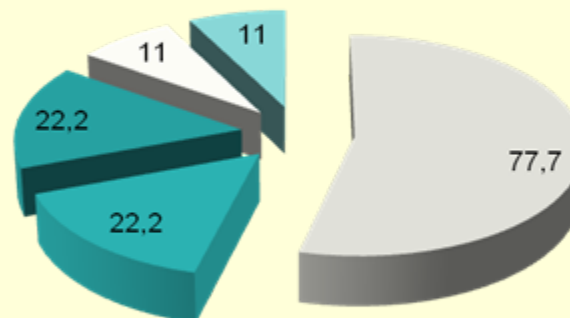
* В пер.обострения n=15,
вне обострения n=10

Пациенты с РФАРА, микробиологические исследования*

обострение



вне обострения



- нормальная м/фл 66,6
- S.aureus 33,3
- Enterococcus sp. 13,3
- Streptococcus agalacticae 6,6
- K.pneumoniae 6,6
- E.coli
- Str. haemolyticus -
- Neisseriae spp.

* 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 Кавасаки 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, катамнез (-)

(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



