

ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СИНДРОМЫ

Проф. З. В. Елоева, доц. Л. П. Киселева, доц. Н. И. Мамалуй,
доц. В. М. Савво, доц. Т. О. Филонова, С. О. Матвиенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В перечне редких, «сиротских» болезней человека особое место занимают аутовоспалительные синдромы/заболевания, дебютирующие в детском возрасте, часто имитируя клинику ревматических болезней.

Ведущий признак большинства аутовоспалительных заболеваний — рецидивирующий лихорадочный синдром — сложная диагностическая задача для клинициста. Усложняет ситуацию и незнание практическими врачами симптоматики аутовоспалительных синдромов, включающих на сегодняшний день более 21 нозологической формы (согласно регистру Eurofever). Болезни данной группы генетически детерминированы, обусловлены мутациями генов, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета. Представлено краткое описание механизмов развития аутовоспалительного синдрома с выделением отличительных признаков лихорадочного синдрома. Дана клиническая характеристика врожденных периодических лихорадочных и криопиринассоциированных синдромов. Обозначены характерные признаки каждого синдрома. Приведены собственные данные наблюдения детей с длительной лихорадкой неясного генеза.

Ключевые слова: аутовоспаление, лихорадка, орфанные болезни.

ЛИХОМАНКА НЕЗ'ЯСОВАНОГО ГЕНЕЗУ Й АУТОЗАПАЛЬНІ СИНДРОМИ

Проф. З. В. Єлоєва, доц. Л. П. Кисельова,
доц. Н. І. Мамалуй, доц. В. М. Савво,
доц. Т. О. Філонова, С. О. Матвієнко

У переліку рідкісних, «сирітських» хвороб людини особливе місце належить аутозапальним синдромам/захворюванням, які дебютують у дитячому віці, часто імітуючи клініку ревматичних хвороб.

Провідна ознака більшості аутозапальних захворювань — рецидивний гарячковий синдром — складне діагностичне завдання для клініциста. Ускладнює ситуацію й незнання лікарів-практиків симптоматики аутозапальних синдромів, що включають тепер більше 21 нозологічної форми (згідно з реєстром Eurofever). Хвороби цієї групи генетично детерміновані, зумовлені мутаціями генів, що беруть участь у реалізації імунної відповіді системи вродженого імунітету. Подано короткий опис механізмів розвитку аутозапального синдрому із виділенням характерних ознак гарячкового синдрому. Надано клінічну характеристику вроджених періодичних гарячкових та криопіринасоційованих синдромів. Визначено характерні ознаки кожного синдрому. Наведено власні дані спостереження дітей із тривалою лихоманкою нез'ясованого генезу.

Ключові слова: аутозапалення, лихоманка, орфанні хвороби.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN AND AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES

Z. V. Eloyeva, L. P. Kyseleyva,
N. I. Mamalui, V. M. Savvo,
T. O. Filonova, S. O. Matviyenko

In the list of «orphan» diseases a special place is occupied by autoinflammatory syndromes, usually debuting in childhood, often imitating a clinic of rheumatic diseases.

The leading sign of the majority of autoinflammatory diseases is a recurring fever, that presents a complex diagnostic task for the clinician. Complicates the situation the ignorance of symptoms of autoinflammatory syndromes by practical physicians. Autoinflammatory according to the Eurofever register is including today more than 21 nosological forms. The authors in the article provide a brief description of the mechanisms of development of the autoinflammatory with the identification of the distinctive signs of febrile syndrome. The clinical characteristics of congenital recurrent febrile and cryopyrin-associated syndromes are given. Characteristic signs of each syndrome are derived. Their own observations of children with a prolonged fever of unknown origin are presented.

Keywords: autoinflammation, fever, orphan diseases.

Повышение температуры тела — частый симптом у детей как начальный признак инфекционного заболевания, реже иммунокомплексного, аутоиммунного процессов, онкогематологической патологии. Диагностические трудности возникают, когда лихорадка в течение длительного времени является единственным проявлением болезни или сочетается с общей слабостью при нормальных лабораторных показателях; коррелирует с повышением острофазовых реактантов, гипергаммаглобулинемией при отсутствии локальной симптоматики; сочетается с неспецифической симптоматикой.

Сталкиваясь в клинической практике с такой ситуацией, врач оказывается в сложном положении. Загадочную проблему, волнующую умы исследователей не одно десятилетие, являет собой рецидивирующая или периодическая лихорадка, не связанная с инфекционным заболеванием. Эпизоды лихорадки возникают спонтанно при отсутствии каких-либо провоцирующих факторов с разными интервалами до 6 мес. и более или с определенной цикличностью в течение длительного времени на протяжении многих лет. В промежутках между фебрильными эпизодами дети чувствуют себя удовлетворительно, нормально растут. Лихорадка сопровождается лейкоцитозом, повышением острофазовых реактантов, нормализующихся между фебрильными эпизодами, что нехарактерно для хронических иммунокомплексных и аутоиммунных процессов. Такая лихорадка развивается при аутовоспалительных синдромах (АВС), являясь ведущим признаком при врожденных периодических лихорадочных синдромах, синдроме Маршалла и криопиринассоциированных синдромах [1, 2, 4]. Болезни данной группы входят в перечень редких, «сиротских» заболеваний человека, дебютируют, как правило, в детском возрасте, часто имитируя клинику ревматических заболеваний. АВС генетически детерминированы, моногенны, обусловлены мутациями в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного

иммунитета, что отличает их от аутоиммунных заболеваний. Особое место в качестве пускового механизма в развитии аутовоспаления занимает создаваемый в нейтрофилах и макрофагах мультипротеиновый цитоплазматический комплекс — инфламасома, регулирующая секрецию провоспалительных цитокинов и, как следствие, запуская воспалительную реакцию при контакте клеток с инфекционными и неинфекционными агентами. Именно в состав инфламасомы входят белки, кодируемые генами, специфические мутации которых и вызывают развитие АВС [5, 9, 10]. Наследуется АВС аутосомно-доминантным или рецессивным путем. Редкость патологии и, как следствие, незнание ее практическими врачами, неспецифичность клинической симптоматики являются причиной поздней диагностики АВС (часто через несколько лет от начала болезни), ухудшая прогноз заболевания.

Цель работы — краткое описание врожденных периодических лихорадочных синдромов, криопиринассоциированных состояний с выделением относительно специфичных признаков, характерных для каждого синдрома, что поможет практическому врачу в диагностическом поиске при длительной лихорадке с неспецифической симптоматикой, постановке диагноза у ребенка с предположительным АВС.

АВС имеют как общие, так и отличительные признаки, включают, согласно Международному сотрудничеству по изучению АВС, объединенному в проект Eurofever, более 21 нозологической формы, в том числе врожденные периодические лихорадочные синдромы, криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes), гранулематозные и пиогенные заболевания, дефицит протеосом, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis) [6, 9], встречающиеся преимущественно в определенных этнических группах.

В отличие от аутоиммунных заболеваний, в инициации АВС основная роль отводится мутациям в генах, участвующих в реализации иммунного ответа системы врожденного иммунитета, а не механизмам, связанным с антигениндуцированным синтезом антител или активацией Т- и β -лимфоцитов [6].

Врожденные периодические лихорадочные синдромы. Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever — FMF) была описана первой из АВС в 1908 г. Janeway и Mosenthal [2, 6]. Это ауто-сомно-рецессивное заболевание, в основе развития которого лежит мутация гена MEFM (Mediterranean Fever), расположенного на коротком плече 16 пары хромосом. Известно более 100 мутаций данного гена. Наиболее распространенные мутации M694V (замена кодона метионина на валин) и V726A (замена кодона валина на аланин) [4, 7, 9]. Ген MEFM кодирует белок пирин (маренострим), экспрессирующийся больше в клетках миелоидного ряда (нейтрофилах, моноцитах). Пирин, как и криопирин, относится к суперсемейству белков, содержащих «домен клеточной смерти», и участвует в процессинге проинтерлейкина 1β (про-ИЛ- 1β) в активную форму ИЛ- 1β . Во время атаки болезни у детей и подростков также отмечается повышение уровней ИЛ-2, ФНО- α (тех же цитокинов, что обуславливают развитие хронических воспалительных заболеваний суставов). Болезнь имеет этническую предрасположенность, развивается чаще у греков, евреев-сафардов, армян, турков. Дебют заболевания у 75–80 % отмечается в возрасте до 20 лет [1, 2, 4].

Повторяющиеся эпизоды кратковременной лихорадки могут быть единственным проявлением заболевания [2]. Характерный признак болезни — абдоминальная боль разной степени выраженности от легкой/умеренной до клиники «острого живота», обусловленная развитием асептического перитонита (82–98 %); реже отмечается острая боль в грудной клетке (плеврит — 30 %); у 75 % развивается артрит, как правило, моноартрит коленного

сустава со значительным выпотом; у части больных появляется рожеподобная (эрипелоидподобная) сыпь на голенях и стопах. Атаки заболевания сопровождаются повышением острофазовых реактантов: СОЭ, СРБ, гаптоглобина, отмечается лейкоцитоз с нейтрофилезом. Возможна транзиторная микрогематурия, протеинурия. Все клинические проявления купируются одновременно с нормализацией температуры тела. Основное осложнение FMF — АА-амилоидоз почек, реже желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, редко сердца, щитовидной железы. Диагностика FMF основана на оценке клинической симптоматики (периодически повторяющиеся с определенной цикличностью эпизоды лихорадки, длящиеся от 6 до 72 ч, сопровождающиеся интенсивной болью в животе, наличием симптомов раздражения брюшины, часто в сочетании с атралгиями, болью в груди при повышении уровня острофазовых показателей в крови у людей определенных этнических групп. В постановке диагноза используются молекулярно-генетическое типирование и диагностические критерии [1] клиники Тель-Хашомер (Тель-Авив).

Гипериммуноглобулин-D-синдром (гипер-Ig D-синдром) (голландская лихорадка). Ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего фермент меволонаткиназу, ген расположен на длинном плече 12 пары хромосом, наиболее частая мутация V3771. То есть данное заболевание не связано с мутациями в генах иммунной системы, а относится к метаболическим. Этническая распространенность — французы, датчане, голландцы. Истинные механизмы развития гипер-Ig D-синдрома остаются неясными (как дефицит фермента способен периодически вызывать активацию воспалительного ответа — остается загадкой). Одна из гипотез развития аутовоспаления — в результате вышеуказанных метаболических процессов, накопления мевалоновой кислоты нарушаются посттрансляционные изменения отдельных липопротеидов, выполняющих функцию внутриклеточных

сигнальных молекул [4, 6]. Повышение уровня Ig D рассматривается как эпифеномен. У больных с гипер-Ig D-синдромом во время атаки значительно повышается синтез ИЛ-1 β , острофазовых реактантов, сывороточного амилоида А. Болезнь дебютирует в раннем детском возрасте, эпизоды атаки напоминают таковые при FMF, но более длительные — от 5 до 7 сут. Интервалы между приступами составляют от 2 до 8 нед. (3–6 нед.). Обязательным симптомом заболевания является лихорадка, достигающая высоких фебрильных цифр. Больные жалуются на боли в животе, высыпания на коже, артралгии, увеличение лимфоузлов [1, 6, 9]. Основная клиническая симптоматика: высокая рецидивирующая лихорадка с ознобом; продолжительность лихорадочных эпизодов от 2 до 7 (чаще 3–5) дней; сыпь пятнисто-папулезная, уртикарная, редко — петехиально-пурпурная; шейная лимфаденопатия с болезненными лимфоузлами; боль в животе, рвота, диарея; гепатоспленомегалия; головная боль; артралгии, артрит крупных суставов (недеструктивный); оральные и генитальные язвы; офтальмологическая симптоматика.

После приступа дети выглядят абсолютно здоровыми. Диагностическими маркерами заболевания являются повышение уровня Ig D до 100 мг/мл и более в двух исследованиях в сочетании или без повышения уровня Ig A, определение в моче мевалоновой кислоты. Для подтверждения диагноза проводится генетическое типирование с определением мутации гена MBK.

TRAPS-синдром (Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухолей (ФНО). Тип наследования — аутосомно-доминантный, ген расположен на коротком плече 12 пары хромосом и кодирует рецептор I типа 55 кДа для ФНО [13]. Носители патологических мутаций гена определяются в разных этнических группах. Болезнь может начаться как в раннем детском возрасте (от 2 нед. жизни), так и в зрелом возрасте (53 года). Классически

характеризуется эпизодами длительной лихорадки, развитием конъюнктивита, появлением полиморфных высыпаний (уртикарных, эритематозных, макулопапулезных), миалгиями, артралгиями, абдоминальной болью, имитируя начало системной формы ювенильного идиопатического артрита. Через 5–6 нед. проявления воспалительной реакции спонтанно купируются. Эпизоды периодической лихорадки/воспалительной активности регистрируются не чаще 1–2 раз в год с интервалом 4–6 мес., повторяясь стереотипной клинической симптоматикой.

Специфическими/отличительными признаками синдрома являются развитие перiorбитального отека и моноцитарный фасцит, сопровождающийся болезненной эритемой без повышения активности фермента креатинфосфокиназы (признак, характерный для миозита) [1, 2, 13]. Диагноз устанавливается на основании клинической симптоматики и генетического типирования с определением мутантного гена.

Криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Assotiated Periadic Syndromes — CARS). Включают семейный холодовой АВС, синдром Макл–Уэлса, хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание [1, 2, 11]. Данные заболевания обусловлены мутацией гена CIASI, кодирующего белок криопирин (NLPR3). Белок NLPR3 является ключевым в активации клеток врожденного иммунитета, образуя вместе с адапторным апоптозассоциированным белком цитоплазматический комплекс инфламасому, играющую важную роль в активации провоспалительного цитокина ИЛ-1. Мутация в гене, кодирующем NLPR3, усиливает процессы активации клеток врожденного иммунитета, синтез ИЛ-1 [8, 11, 12]. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Все три синдрома отличаются ранним началом (на первом году жизни), проявляются рецидивирующей лихорадкой, сыпью, поражением суставов, центральной нервной системы

и рассматриваются в настоящее время как клинические варианты одного заболевания с разной степенью тяжести патологического процесса.

Наиболее легкой формой заболевания считается *семейный холодовой ABC/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom)*.

Первые эпизоды болезни наблюдаются с периода новорожденности, проявляясь умеренной лихорадкой, появлением сыпи по типу крапивницы (часто обильной) на туловище, конечностях (высыпания могут быть только над болезненными суставами), артралгиями, миалгиями. Сыпь может сопровождаться зудом и болью. При биопсии элементов высыпаний выявляется массивная нейтрофильная инфильтрация. Часто развивается конъюнктивит, выражена потливость при умеренной лихорадке, вялость, сонливость, тошнота, жажда. Симптомы возникают через 1–2 ч после воздействия провоцирующего фактора, достигают пика через 6–8 ч, купируются полностью к концу суток. Во время приступов повышаются лабораторные показатели воспалительной реакции, при этом в сыворотке крови не определяется наличие холодовых агглютининов и криоглобулинов. Провоцируют развитие синдрома: воздействие холода, перемена температуры окружающей среды (использование кондиционера, проветривание помещения), повышенная влажность. Прогноз заболевания благоприятный, амилоидоз развивается менее чем у 3 % больных. Это неконтактный дерматит.

Синдром Макл–Уэллса (Muckle–Wells syndrome (MWS)) — промежуточный по тяжести CAPS. Назван по имени авторов, впервые описавших его как необычные рецидивирующие эпизоды лихорадки, уртикарной сыпи и болей в суставах конечностей. Мутация гена C1SI, кодирующего белок криопирин, определяется у 65–75 % пациентов с данным синдромом. Преимущественная этническая распространенность — народы Северной Европы. Начало заболевания возможно и в детском возрасте, и во взрослом [1, 2, 12].

Атаки заболевания/синдрома провоцируются как холодом, так и воздействием высоких температур, стрессом, интенсивной физической нагрузкой, длятся от 1 до 3 дней. Это повторяющиеся эпизоды фебрильной лихорадки, сопровождающейся выраженным нарушением самочувствия и сыпью, ассоциированные с глазными и суставными проявлениями. Температура тела во время атаки может не повышаться. Типичным проявлением заболевания является суставной синдром, помимо артралгий возможно развитие рецидивирующего артрита крупных суставов. Часто развивается конъюнктивит, кератит, эписклерит или иридоциклит. Возможны абдоминальные боли, микрогематурия. Прогрессируют лимфаденопатия, гепатоспленомегалия [12]. В 50–70 % случаев у подростков и в более старшем возрасте развивается нейросенсорная глухота как следствие кохлеарного воспаления. Очаговая неврологическая симптоматика не определяется. Хроническое поражение глаз, включая увеит, инфильтраты и рубцы радужки, помутнение роговицы, отек зрительного нерва в последующем ведут к прогрессирующему снижению зрения. Возможно нарушение роста. Прогноз заболевания помимо нарушения слуха, снижения остроты зрения определяется развитием амилоидоза у 25 % (20–40 %) пациентов. Наряду с повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи заболевание может длительно персистировать.

Хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID-синдром). Наиболее тяжелая форма CAPS [1, 2, 8]. Мутация гена, кодирующего NLRP3, определяется у 50–60 % больных с данным синдромом. Заболевание дебютирует в раннем детском возрасте, чаще до 1 года, иногда с первых дней жизни ребенка. В патологический процесс вовлекаются кожа, суставы и ЦНС. Клиническая картина характеризуется лихорадкой, часто ежедневной, рецидивирующей на протяжении болезни, постоянной высокой

лабораторной воспалительной активностью, уртикарными высыпаниями, поражением глаз, опорно-двигательного аппарата и ЦНС. Высыпания появляются в первые дни жизни ребенка, персистируют длительно, практически постоянно, могут быть, помимо уртикарных, папулезными, макулопапулезными. У 90 % пациентов развивается хронический асептический менингит, клинически проявляющийся головной болью, раздражительностью ребенка с развитием в последующем гидроцефалии. Все это приводит к задержке умственного развития, атрофии головного мозга. Возможно развитие эпилептиформного синдрома. Характерно раннее развитие нейросенсорной глухоты, у 2/3 детей поражается опорно-двигательный аппарат, больше в течение первого года жизни. Это может быть транзиторный отек, не оставляющий каких-либо последствий в период между приступами, и деструктивный процесс, обусловленный избыточным ростом хряща. Характерно симметричное поражение коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов. Из-за ускоренного роста метафизов и эпифизов длинных трубчатых костей и быстрой оссификации ядер окостенения рано развивается тяжелая артропатия с разрастанием хрящевой ткани. Все это приводит к деформации суставов, развитию контрактур, нарушению функции, является причиной болевого синдрома. Своеобразен внешний облик пациентов. Из-за разрастания хряща формируется лицевой дизморфизм — выдающиеся лобные бугры и седловидная переносица, макроцефалия. Конечности и туловище короткие, руки истончены, множественная деформация суставов. Почти у всех больных развивается конъюнктивит, у 70 % — увеит, возможны: атрофия зрительного нерва, поражение дисков зрительных нервов — папиллоэдема, обусловленные внутричерепной гипертензией. Атрофия зрительного нерва приводит к потере зрения. Основным осложнением и причиной гибели пациентов является раннее развитие амилоидоза почек с последующей прогрессирующей полиорганной

недостаточностью, остается высокой летальность в подростковом возрасте из-за инфекционных осложнений, неврологических нарушений.

Если вышеперечисленная патология более редкая, то реальный шанс встретить не один раз ребенка с синдромом Маршалла (PFAPA синдром) есть у каждого врача. Синдром развивается у детей в возрасте до 5 лет, клинически проявляясь фебрильными эпизодами с повышением температуры тела до 39–40 °С на протяжении 3–6 дней, повторяющимися через каждые 3–8 нед. с четкой цикличностью интервалов, сочетаясь с афтозным стоматитом и/или фарингитом, шейным лимфоаденитом [3].

В данной работе нами представлены результаты наблюдения 5 детей в возрасте 6–13 лет с рецидивирующей лихорадкой, длящейся 4–6 дней и повторяющейся каждые 6–12 нед. без строгой периодичности (цикличности). У двоих детей 6 и 11 лет лихорадка была единственным проявлением заболевания. Возникла внезапно, купируясь каждый раз в течение 3–5 дней и возобновлялась через 1,5–2 мес., спонтанно прекратившись через год (4 и 6 эпизодов).

У девочки 6 лет лихорадка сочеталась с развитием афтозного стоматита, артралгиями, частичной алопецией, повышением показателей острой фазы воспаления, что дало основание предположить первичный иммунодефицитный синдром, возможный дебют системной красной волчанки (СКВ). У другой больной 13 лет повышение температуры тела наряду с высокими, острофазовыми показателями сопровождалось нейтропенией со снижением относительного содержания нейтрофилов в периферической крови до 6–10 %, сохранившегося более двух недель при отсутствии лейкоцитоза/лейкопении. Значительное ухудшение общего состояния, астенизация, адинамия на фоне более длительной лихорадки (до трех недель) при отсутствии признаков какой-либо органной патологии имели место только у одной больной 6,5 лет.

В промежутках между рецидивами лихорадки дети были здоровы, нормализовались лабораторные показатели общей воспалительной реакции, восстанавливался до нормы уровень нейтрофилов в крови.

В процессе диагностического поиска исключались аутоиммунные, онкогематологические, инфекционные и паразитарные заболевания, в том числе системная красная волчанка, циклическая нейтропения, сепсис. В динамике проспективного наблюдения 4 детей (из поля зрения выпала девочка с выраженной общей реакцией организма на повышение температуры тела), неоднократно проводились контрольные исследования на ANA-профиль, показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, уровень циркулирующих иммунных комплексов, наличие внутриклеточной и герпесвирусной инфекций, паразитозов, консультации гематолога, паразитолога, септолога. У первых двух пациентов рецидивы лихорадки в течение 3 лет не возобновлялись. Причина лихорадки осталась невыясненной. У девочки с нейтропенией имели место два рецидива заболевания через 5 и 11 мес. с меньшей степенью снижения уровня нейтрофилов в крови. Выявлена персистенция ВЭБ-инфекции (вируса Эпштейна–Барр). В настоящее время здорова (8 лет наблюдения). Особый интерес вызывает пациентка 6 лет с предположительным дебютом СКВ. Ретроспективный анализ характера температурной реакции (быстрый подъем до 39–40 °С ежедневно 4–6 дней), клинической симптоматики, негативность многократно проводимого ANA-теста, нормальные показатели иммунограммы, исключая повышенный уровень иммунных комплексов, полное отсутствие симптомов в интервалах между эпизодами лихорадки, спонтанное выздоровление в 14 лет явилось основанием для пересмотра диагноза в пользу синдрома Маршалла, не всегда проявляющегося полным симптомокомплексом.

ВЫВОДЫ

Представленные данные свидетельствуют о необходимости более широкого освещения в научно-практической литературе проблемы аутовоспалительных заболеваний, равно как и всех орфанных болезней; введения в практику регистра детей с рецидивирующей лихорадкой с проспективным наблюдением совместно с терапевтом, учитывая возможность дебюта аутовоспалительного синдрома в каждом конкретном случае.

Совместное наблюдение врачом и родителями ребенка с регистрацией длительности фебрильных эпизодов и интервалов между ними, частоты рецидивов, длительности болезни, сочетания с другими симптомами повышения температуры тела (боль в грудной клетке, абдоминальная боль, сыпь, увеличение лимфоузлов, диарея, афтозный стоматит), общего состояния ребенка между фебрильными эпизодами до начала медикаментозной терапии и на фоне ее.

Отличительные признаки лихорадки при ABC — высокая фебрильная температура, короткая при продолжительности, часто сочетается с абдоминальной болью и болью в грудной клетке (при развитии серозитов), появлением сыпи, развитием артрита. Во время фебрильных эпизодов повышаются уровни острофазовых реактантов.

Интервалы между фебрильными эпизодами варьируют до 6 мес. и более, могут быть циклическими в течение многих лет. В межлихорадочный период дети чувствуют себя удовлетворительно, нормализуются лабораторные показатели.

Показанием для генетического типирования являются: рецидивы лихорадки (3 и более), спонтанность возникновения, малая продолжительность фебрильных эпизодов, сочетание с неспецифической симптоматикой, высокими лабораторными показателями активности, нормальное состояние ребенка в межрецидивный период.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бойко Я. Е. Аутозапальні синдроми: клініка, діагностика, терапія / Я. Е. Бойко // Дитячий лікар. — 2013. — № 5 (26). — С. 20–25.
2. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей / М. Гатторно // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 55–63.
3. Майданник В. Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдром Маршалла) у детей / В. Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 63–66.
4. Barron K. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases / K. Barron, B. Athreya, D. Kastner // In: Textbook of pediatric rheumatology. Ed. Cassidy J.T. — New York: Elsevier Saunders., 2011. — P. 642–660.
5. Dinarello C. A. Signal for the Caspase-1 in inflammasome Free of TLR / C. A. Dinarello // Immunology. — 2007. — № 26. — P. 383–385.
6. Federici S. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory disease in childhood / S. Federici, M. Gattorno // Best Practice and Research Clin. Rheumatology. — 2014. — № 28. — P. 263–267.
7. Goldbach-Mansky R. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory disease and implication for common illnesses / R. Goldbach-Mansky, D. L. Kastner // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — № 124. — P. 1141–1151.
8. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA / R. Goldbach-Mansky // Curr. Rheumatol. Rep. — 2011. — № 13 (2). — P. 123–131.
9. Jesus A. A. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations / A. A. Jesus, R. Goldbach-Mansky // Clin. Immunol. — 2013. — № 147 (3). — P. 155–174.
10. Moll M. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders / M. Moll, J.B. Kuemmerle-Deschner // Clin. Immunol. — 2013. — № 147. — P. 242–275.
11. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France / L. Cuisset, I. Jeru, B. Dumont [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — № 70. — P. 495–499.
12. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome / J. L. Kitley, H. J. Lachmann, A. Pinto, L. Ginsberg. // Neurology. — 2010. — № 2074 (16). — P. 1267–1270.
13. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry / H. J. Lachmann, R. Papa, K. Gerhold [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2014. — № 73. — P. 2160–2167.
14. Treatment of autoinflammatory disease: results from the Eurofever Registry and a literature review / N. Ter Haar, H.J. Lachmann, S. Osen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — № 72. — P. 678–685.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ТА ДИТЯЧОЇ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Гарюк Г. І.

тел. 704-16-16

Отоларингологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	29.11–27.12
Отоларингологія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	29.10–27.11