

Ю.С. Патрушева¹, М.Д. Бакрадзе^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы (синдром гипериммуноглобулинемии D) у детей

Contacts:

Bakradze Maiya Dzhemalovna, PhD, Head of the Department of Diagnosis and Remedial Treatment of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosov Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (495) 967-14-21

Article received: 15.01.2012, Accepted for publication: 12.04.2012

Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы, который также называют синдромом гипериммуноглобулинемии D, отличается ранним началом и относительно благоприятным течением. В статье приводится клинический случай синдрома периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы у девочки, возраст которой в настоящее время 2 года 9 мес. Особое внимание уделяется вопросам дифференциальной диагностики болезни.

Ключевые слова: периодическая лихорадка, синдром гипериммуноглобулинемии D (hyperimmunoglobulin-D syndrome), дефицит мевалонаткиназы (mevalonate kinase deficiency), мевалоновая кислота.

140

Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы относится к группе наследственных форм периодической лихорадки, отличается ранним началом и относительно благоприятным течением [1–3]. Другое, более распространенное его название — синдром гипериммуноглобулинемии D — отражает тот факт, что у больных обычно обнаруживается повышенный уровень иммуноглобулина D. Следует заметить, что у некоторых больных с генетически подтвержденным синдромом уровень иммуноглобулина D не повышен. Это прежде всего касается детей в возрасте до 3 лет [4]. Синдром «голландской лихорадки» впервые описал Ван Дер Меер в 1984 г., который обозначил его как сочетание фебрильных приступов и высокого уровня иммуноглобулина D в плазме крови [2]. До сих пор связь между синдромом периодической лихорадки и повышением иммуноглобулина D неясна, но, по-видимому, иммуноглобулин D не участвует непосредственно в патогенезе болезни. В мировой литературе термины «синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы» и «синдром гипериммуноглобулинемии D» используются как синонимы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА

Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы отличается ранним началом, в среднем первые 6 мес жизни. Эпизоды высокой лихорадки с ознобами продолжаются 3–7 дней и возникают с периодичностью 1 раз в 2–6 нед [5]. Приступы могут иметь более или менее выраженную периодичность. Факторами, провоцирующими обострения, выступают физическая или эмоциональная нагрузка, либо иммунизация. Фебрильные приступы могут возникать и без видимых причин [6].

Чаще всего лихорадка сопровождается одно- или двусторонней, иногда болезненной, шейной лимфаденопатией (98% пациентов), пятнисто-папулезной сыпью (85%), болями в животе (85%), сплено- и гепатомегалией (50%), артралгиями (80%). Очень часто во время лихорадки возникают рвота и диарея, изменения слизистых оболочек (эрозии слизистой оболочки ротовой полости и половых органов, как при болезни Бехчета), миалгии, боли в горле [3, 6].

Между лихорадочными приступами самочувствие ребенка удовлетворительное. Ни физических,

J.S. Patrusheva¹, M.D. Bakradzee^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Periodic fever syndrome (mevalonate kinase deficiency, hyperimmunoglobulinemia D syndrome) in children

Periodic fever syndrome with mevalonate kinase deficiency, also known as hyperimmunoglobulinemia D syndrome, is characterized by early onset and relatively benign course. The article contains a history case of periodic fever syndrome with mevalonate kinase deficiency in a 2-years-9-months old girl. The challenges of differential diagnostics of this disease are accentuated in the article.

Key words: periodic fever, hyperimmunoglobulinemia D (hyperimmunoglobulin-D syndrome = HIDS), (mevalonate kinase deficiency = MKD), mevalonic acid.

ни лабораторных признаков воспаления в межприступный период не выявляется. Психомоторное и физическое развитие детей с этой формой патологии обычно нормальное [2, 3]. С возрастом проявления болезни становятся менее выраженными, частота приступов обычно уменьшается. В исследовании M. Korppi et al. [3] при катамнестическом обследовании 103 взрослых с синдромом периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы в возрасте 16,5–57,5 лет у трех пациентов отмечался амилоидоз, у десяти — спаечный процесс в брюшной полости и у четырех человек — контрактуры суставов. Развитие спаечного процесса в брюшной полости говорит о том, что боли в животе во время лихорадочных приступов связаны с асептическим перитонитом. Следует обратить внимание на то, что в редких случаях даже в межприступный период полной ремиссии симптомов не отмечается, на лабораторном уровне это проявляется в виде повышения уровня маркеров воспаления [7, 8].

До открытия гена мевалонаткиназы наличие высокого уровня иммуноглобулина D в плазме крови считалось необходимым условием для установления диагноза синдрома гипериммуноглобулинемии D [9, 10]. Уровень иммуноглобулина D в большинстве случаев превышает 100 МЕд/мл (что соответствует 14 мг/дл), а в среднем составляет 400 МЕд/мл (при двукратном исследовании с интервалом 1 мес, причем этот показатель не зависит от фазы болезни). В отдельных случаях, прежде всего у детей в возрасте до 3 лет, уровень этого показателя находится в пределах нормы. В настоящее время принято считать, что повышение уровня иммуноглобулина D в плазме крови не является специфическим маркером синдрома периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы [11]. У большинства больных помимо иммуноглобулина D повышается уровень иммуноглобулина A (более 260 мг/дл) и иммуноглобулина M [12].

Фебрильные приступы сопровождаются нейтрофильным лейкоцитозом, повышением СОЭ, высоким уровнем С-реактивного белка, сывороточного амилоида A, ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО- α . Уровень прокальцитонина остается нормальным или умеренно повышается. Содержание ферритина может повышаться, но никогда не достигает значений, характерных для болезни Стилла [8]. В некоторых случаях наблюдается гипохолестеринемия.

Во время лихорадочных периодов (но не между ними!) повышается уровень мевалоновой кислоты в моче до 5–27 ммоль/моль креатинина (при норме 0,08–0,3 ммоль/моль креатинина) [13], активность мевалонаткиназы в лимфоцитах снижена до 1–8% нормы.

Диагноз синдрома подтверждается генетически. В большинстве случаев выявляется компаунд-гетерозиготная или гомозиготная миссенс-мутация гена мевалонаткиназы, т. е. для снижения функции мевалонаткиназы обе аллели гена должны быть неполноценными.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА

Ген мевалонаткиназы находится на длинном плече хромосомы 12 (12q24) [13, 14]. Обычно наследование синдрома происходит по аутосомно-рецессивному механизму. Одна из самых частых мутаций — замена валина в положении 377 на изолейцин. В небольшом исследовании S.M. Houten [13] мутация V377I выявлена у всех четырех обследованных с синдромом периодической лихорадки и не выявлена ни у одного из 24 пациентов группы контроля. Часто встречаются мутации V377I, I268T, H20P/N, P167L, N301T и A334T [15, 16]. Мутации гена мевалонаткиназы нарушают стабильность структуры фермента и уменьшают его активность.

Мевалонаткиназа — ключевой фермент цепочки синтеза изопrenoида и стерола. С помощью ключевого фермента всей цепочки (так называемый «мевалонный путь») 3-гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, ацетилкофермент А превращается в мевалонат, который под действием мевалонаткиназы в несколько этапов превращается в изопентенилдифосфат (активный изопрен). От активного изопрена путь биосинтеза приводит к образованию холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D, долихола, убихинона, липидных «якорей» для мембранных белков, изопrenoиды играют роль в переносе электронов и даже в модификации нуклеотидов, входящих в состав тРНК. Патогенез синдрома гипериммуноглобулинемии D до конца неясен, но известно, что у таких пациентов происходит накопление мевалоновой кислоты в крови и выделение ее с мочой, на чем основана диагностика болезни.

Раньше ген мевалонаткиназы был известен в связи с мевалоновой ацидурией. При этой болезни отмечается почти полное отсутствие мевалонаткиназы (активность фермента менее 0,1%), что клинически проявляется тяжелой задержкой психического и физического развития, дисморфиями лица (микроцефалия, долихоцефалия, необычно широкие роднички, низкопосаженные и повернутые назад ушные раковины, антимонголоидный разрез глаз), «голубыми» склерами, катарактой и неврологическими симптомами. Для пациентов с мевалоновой ацидурией также характерны фебрильные кризы.

Механизмы, с помощью которых дефектная активность мевалонаткиназы приводит к фебрильным атакам, до сих пор недостаточно понятны. Полное отсутствие мевалонаткиназы, таким образом, приводит к фенотипу мевалоновой ацидурии, а частичный дефицит — к фенотипу синдрома гипериммуноглобулинемии D [17, 18].

ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ДЕФИЦИТОМ МЕВАЛОНАТКИНАЗЫ У ДЕТЕЙ

Вопрос о лечении детей с синдромом периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы остается открытым. Хорошо зарекомендовали себя препараты, ингибирующие действие ИЛ 1, одного из ключевых медиаторов воспаления. Прежде всего, это анакинра, которая представляет собой рекомбинантный негликозилированный человеческий блокатор рецептора ИЛ 1 (аналог естественного блокатора рецептора ИЛ 1). Новые препараты, являющиеся альтернативой анакинры — рилонацепт (растворимые рецепторы-ловушки для ИЛ 1 β и ИЛ 1 α) и канакинумаб (полностью гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ 1 β) пока не исследованы у детей с синдромом периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы [19]. Есть данные об эффективности этанерцепта (ингибитора ФНО- α).

Описан положительный эффект системных глюкокортикоидов при фебрильных судорогах (особенно в начале приступа) [4, 6, 20]. Есть данные об эффективности комбинации преднизолона, азатиоприна и внутривенных иммуноглобулинов в виде уменьшения частоты и тяжести фебрильных приступов [3], а также статинов в виде облегчения приступов лихорадки у некоторых взрослых больных с синдромом гипериммуноглобулинемии D.

Ни колхицин, который используется при семейной средиземноморской лихорадке, ни иммуноглобулины, ни цитостатики, которые помогают при многих аутоиммунных болезнях, не эффективны при синдроме гипериммуноглобулинемии D.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ниже представлен клинический случай периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы у пациентки К., возраст которой 2 года 9 мес.

Девочка родилась от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии у матери. Роды были самостоятельные, срочные. Родители и две старшие сестры пациентки здоровы. Брак не родственник. Мать и отец русские, среди предков есть представители грузинской и еврейской национальности. Семья живет в Москве, в другие регионы не выезжала. Девочка находилась на грудном вскармливании до одного года. В раннем анамнезе обращают на себя внимание эпизоды появления прожилок крови в стуле, которые сохранялись на протяжении первых 2–3 нед жизни. В последующем данный симптом отмечался эпизодически, 1–2 раза в мес, лечение по этому поводу не проводилось. По данным клинического анализа крови, уровень гемоглобина сохранялся в пределах нормальных значений. Известно, что в возрасте 3 мес девочка перенесла острый бронхит, одновременно наблюдались симптомы гастроэнтерита. В связи с наличием лейкоцитоза в крови (цифры неиз-

вестны) был проведен курс антибактериальной терапии цефотаксимом.

В возрасте 4 мес отмечались сходные между собой фебрильные эпизоды. Первый эпизод сопровождался высокой лихорадкой, яркой пятнисто-папулезной сыпью на нижней части тела, перианальным дерматитом и учащенным стулом с примесью слизи и крови, спленомегалией, которая была подтверждена при проведении УЗИ (размер селезенки 80×38 мм при норме около 54×40 мм). При обследовании выявлено значительное повышение воспалительных маркеров крови (табл. 1), высокий уровень IgA и IgM, тяжелая железодефицитная анемия, воспалительные изменения в копрограмме (при микроскопическом исследовании лейкоциты покрывали все поля зрения). Состояние было расценено как острый энтероколит, проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, на фоне чего лихорадка купировалась через 48 ч, одновременно со снижением лихорадки угасла сыпь, снизился уровень маркеров воспаления в крови.

Следующий эпизод развился через 2 нед. За сутки до подъема температуры тела отмечалось появление афт на слизистой оболочке ротовой полости и развитие глоссита с налетами на языке по типу «географического языка» (рис.). На фоне лихорадки до 39,5°C появилась ярко-красная обильная пятнисто-папулезная сыпь на коже нижних конечностей и ягодиц, поясницы. Стул частый с примесью слизи и крови. По данным лабораторного исследования выявлено повышение уровней воспалительных маркеров крови, снижение содержания гемоглобина до 75 г/л. Бактериологические исследования крови, мочи и кала не выявили патогенной флоры, как возможной причины лихорадки. Пациентке была начата терапия меропенемом и амикацином. На фоне проводимой терапии отмечалась постепенная нормализация температуры тела и исчезновение сыпи. При проведении гастро- и колоноскопии источника кровотечения или признаков неспецифических воспалительных болезней кишечника не выявлено. Ввиду технических трудностей тонкая кишка осмотрена не была.

Через 2 нед развился следующий эпизод лихорадки, на фоне которой отмечалось появление пятнисто-папулезной сыпи на коже, рвота, разжижение стула, а также высокие воспалительные маркеры крови. Состояние нормализовалось в течение суток на фоне антибактериальной терапии цефтриаксоном.

Далее эпизоды лихорадки участились. Четвертый эпизод болезни повторился через 6 дней и имел характерный симптомокомплекс, описанный выше. Обширный дифференциально-диагностический поиск, включающий компьютерную томографию грудной, брюшной полости и полости малого таза с контрастированием, скintiграфию, пункцию костного мозга, позволил исключить опухолевые процессы, большинство инфекций, иммунодефициты, хронические воспалительные болезни кишечника. При серологическом исследовании были выявлены IgA-антитела к *Yersinia enterocolitica*. Поскольку в литературе имеется несколько сообщений о проявлении инфекции *Y. enterocolitica* в виде длительной или периодической лихорадки [21–24], а также учитывая «видимый» эффект от антибактериальной терапии и высокий уровень прокальцитонина, был проведен курс терапии антибиотиками широкого спектра, включающий ванкомицин, амикацин, метронидазол с переходом на цефепим. На фоне антибактериальной терапии сохранялись подъемы температуры тела приблизительно 1 раз в нед, которые сопровождались повышением воспалительных маркеров крови, диареей, иногда рвотой и беспокойством, которое, предположительно, было связано с болями в животе. Каждый

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований крови пациентки

Показатель	Результат	Норма
Лейкоциты крови, тыс./мкл	12,0 (нейтрофилы 60%)	10–15
Гемоглобин, г/л	77	100–120
СОЭ, мм/час	50	2–15
СРБ, мг/л	250	5
ПКТ, нг/м	до 9	0,05
IgA, мг/дл	248	8–70
IgM, мг/дл	307	30–100

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин; IgA — иммуноглобулин А; IgM — иммуноглобулин М.

Рис. Поражение слизистой оболочки во время лихорадочного периода у пациентки К.



раз лихорадка купировалась самостоятельно без смены антибактериальной терапии. Ни сыпь, ни примесь крови в стуле более отмечены не были. Самочувствие ребенка оставалось стабильным, физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. За 2 мес болезни девочка прибавила в весе 1 кг.

В связи с подозрением на аутовоспалительный характер болезни был проведен курс лечения преднизолоном 1 мг/кг/сут в течение 2 мес. На фоне терапии преднизолоном у девочки сохранялись регулярные эпизоды диареи и афтозного стоматита без повышения температуры тела. После постепенной отмены преднизолона эпизоды лихорадки продолжительностью 2–3 дня возобновились с частотой 1 раз в 7–8 дней, подъемы температуры тела сопровождались афтозным стоматитом, иногда сыпью и ознобом. В течение последующих нескольких мес девочка получала бетаметазон внутрь однократно в начале приступа, на фоне чего лихорадка каждый раз быстро купировалась. С возраста одного года 6 мес у девочки появилась шейная лимфаденопатия. Кроме того, с возраста 8 мес у девочки стали возникать судорожные приступы на фоне лихорадки. Первые три эпизода имели характер типичных фебрильных судорог. В возрасте одного года 8 мес на фоне высокой лихорадки во время сна развился длительный атонический пароксизм с фокальным компонентом, который осложнился параличом Тодда левой руки. С этого времени ребенок находится на противосудорожной терапии вальпроатом натрия в дозе 50 мг/кг/сут, на фоне которой судороги не повторялись.

Четкая периодичность приступов, хороший ответ на глюкокортикостероиды, афтозный стоматит во время лихорадки дали основание предположить наличие у ребенка синдрома Маршалла. Шестимесячный курс циметидина, который, по данным литературы, в 30% случаев уменьшает проявления болезни, не привел к улучшению состояния ребенка [3].

В возрасте полутора лет диагноз синдрома периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы уже не оставлял сомнений. Во время лихорадочного периода был определен уровень мевалоновой кислоты в моче, который составил до 35 ммоль/моль креатинина (при норме 0,08–0,3 ммоль/моль креатинина), также выявлено снижение активности мевалонаткиназы. При частичном анализе гена мевалонаткиназы выявлена гетерозиготная мутация с заменой валина на изолейцин в 377-м положении, которая является самой частой мутацией при данном синдроме [3]. Для окончательного подтверждения диагноза необходимо выявление гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации, однако от дальнейших молекулярно-генетических исследований родители девочки отказались. Концентрация уровня иммуноглобулина D после двукратного проведенного исследования оставалась в норме.

С возраста одного года 8 мес девочка начала получать антагонист рецепторов ИЛ 1 (анакинра) ежедневно в дозе 100 мг/сут. На фоне терапии фебрильные эпизоды прекратились, нормализовался уровень гемоглобина в крови. В настоящее время девочка растет и развивается нормально.

Поскольку опыт лечения синдрома гипериммуноглобулинемии D анакинрой небольшой (в Москве это второй ребенок с таким диагнозом, получающий анакинру), через год мы планируем более подробно сообщить об эффективности или неэффективности препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА

Описанный выше клинический случай важен для педиатрической практики, во-первых, своей редкостью и, во-вторых, агрессивным течением, что нетипично для

этого синдрома. Болезнь меняла свои «маски», что затрудняло ее диагностику. Первые два фебрильных приступа обманчиво выглядели как острая бактериальная кишечная инфекция. При этом вводили в заблуждение мнимый эффект от назначения антибактериальной терапии и значительное повышение уровня прокальцитонина. Повторные эпизоды лихорадки, даже на фоне антибактериальной терапии, и отрицательные результаты бактериологических, вирусологических и серологических исследований позволили исключить их инфекционную причину. У пациентки, как и у большинства детей раннего возраста с этим синдромом, уровень иммуноглобулина D был в пределах нормы, но отмечалось повышение IgA в 2–3 раза относительно возрастной нормы. Нетипичной для синдрома периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы является тяжелая анемия (гемоглобин до 60 г/л), наблюдавшаяся у ребенка и носившая гипохромный микроцитарный характер и, по-видимому, обусловленная хроническим заболеванием (о чем свидетельствовали нормальный уровень ферритина, трансферрина, железосвязывающей способности сыворотки крови). У детей с указанным синдромом не отмечается также и неврологических симптомов, в отличие от нашей пациентки, у которой развились судороги, потребовавшие длительной терапии вальпроатом. Агрессивность болезни в описываемом случае проявилась необычайно высокой частотой приступов: 1 раз в 7–8 дней. Даже в межприступном периоде сохранялись гепатоспленомегалия и повышение маркеров воспаления в крови (хотя по сравнению с лихорадочным периодом их уровень снижался).

Каковы же подходы к диагностике синдромов периодической лихорадки у детей?

Прежде всего, нужно разобраться с терминологией. Под лихорадкой подразумевают преходящее повышение температуры тела выше нормы (обычно более 38°C при ректальном измерении или более 38,4°C при измерении в подмышечной впадине) [1]. Периодическая лихорадка характеризуется тремя или более эпизодами лихорадки в течение 6 мес (из этого правила есть исключение: лихорадочные периоды при семейной средиземноморской лихорадке могут возникать один раз в несколько лет), при отсутствии явного заболевания, объясняющего лихорадку, с интервалами, по меньшей мере, 7 дней между эпизодами. Под термином «лихорадка неясного генеза» понимают длительную лихорадку (более 8 дней — 3 нед, по разным классификациям), причина которой после тщательного собранного анамнеза, клинического осмотра и предварительного лабораторного обследования неясна [1]. Область дифференциального поиска при повторяющейся лихорадке сильно отличается от области поиска при обследовании пациента с длительной лихорадкой неясной этиологии, т. к. непостоянство лихорадки обычно говорит в пользу доброкачественного течения болезни. Продолжающаяся более 2 нед лихорадка требует исключения длительно протекающих инфекций, аутоиммунных болезней, иммунодефицитного состояния, онкологической патологии.

Дифференциально-диагностический поиск при периодической лихорадке включает в себя инфекции (малярия, бруцеллез, *Borrelia* и др.), первичные иммунодефициты (прежде всего, циклическую нейтропению), аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, болезнь Бехчета, ювенильный идиопатический артрит), синдром Блау, онкологическую патологию [6, 25, 26]. Следует обратить внимание на то, что глюкокортикостероиды в большинстве случаев облегчают симптомы, но не способствуют контролю болезни.

Есть ряд признаков, который должен навести врача-педиатра на мысль о наследственных синдромах периоди-

Таблица 2. Характеристика синдромов периодической лихорадки и циклической нейтропении

Характеристика синдромов	Циклическая нейтропения	PFAPA	FMF	HIDS	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA NOMID
Ген	ELANE	Неизв.	MEFV	MVK	TNFRSF1A	CIAS/NLRP3	CIAS/NLRP3	CIAS/NLRP3
Наследование	AD/ de novo	Неизв.	AR/AD	AR	AD/ de novo	AD	AD	de novo
Возраст дебюта болезни	< 1 года	2–5 лет	< 20 лет	< 1 года	< 10 лет	Неонатальный период	Школьный возраст	Неонатальный период
Продолжительность приступов	3 дня	3–6 дней	1–3 дня	3–7 дней	Нед и более (может быть длительная постоянная лихорадка)	1–2 дня	От 2–3 дней и более (может быть длительно)	Персистирование симптомов
Четкая периодичность	Да	Да	Может быть	Может быть	–	–	–	–
Частота	18–24 дня	2–8 нед	Различная	Различная	Различная	При воздействии холода	Чаше персистирование симптомов	Персистирование симптомов
Кожные проявления	–	–	Эритематозная сыпь	Различные сыпи	Пятнисто-папулезная сыпь	Псевдоуртикарная сыпь	Псевдоуртикарная сыпь	Псевдоуртикарная сыпь
Суставы	–	–	Артриты, миалгии	Артралгии	Миалгии, артралгии	Артралгии	Артралгии	Деформирующая артропатия
Глаза	–	–	–	–	Периорбитальный отек	Конъюнктивит	Конъюнктивит	Увеит
Неврологические проявления	–	–	–	–	Асептический менингит	–	Глухота	Асептический менингит, сенсоневральная глухота, ЗПР
Ротовая полость	Афты	Фарингит, афты	–	Афты	–	–	–	–
Спленомегалия	–	–	–	Да	Да	–	–	–
Плевра	–	–	Серозит	–	–	–	–	–
Лимфаденопатия	Шейная	Шейная	–	Шейная	–	–	–	–
Лабораторные данные в период обострения	Нейтропения < 200 кл./мкл	Высокие маркеры острой фазы воспаления	Высокие маркеры острой фазы воспаления	Высокие маркеры острой фазы воспаления, мевалоновая кислота в моче, повышение IgD вне зависимости от фазы болезни	Высокие маркеры острой фазы воспаления, низкий уровень растворимых рецепторов ФНО в межприступный период	Высокие маркеры острой фазы воспаления	Высокие маркеры острой фазы воспаления	Высокие маркеры острой фазы воспаления
Лечение	Г-КСФ	ГКС	Колхицин	анти-ИЛ 1	ГКС/этанерцепт/ анти-ИЛ 1	Избегать воздействия холода, анти-ИЛ 1	Анти-ИЛ 1	Анти-ИЛ 1

Примечание. PFAPA — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (Periodic fever, Arthralgia, adenitis, adenitis syndrome); FMF — семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean fever); HIDS — синдром гипериммуноглобулинемии D (Hyper IgD syndrome); TRAPS — синдром периодической лихорадки, ассоциированный с фактором некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor-associated periodic syndrome); FCAS — семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome); MWS — синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome); CINCA — хронический детский кожно-артикулярно-неврологический синдром (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome) — то же, что и NOMID — неонатальная мультисистемная воспалительная болезнь (Neonatal onset multisystem inflammatory disease); AD — аутосомно-доминантное наследование; AR — аутосомно-рецессивное наследование; ЗПР — задержка психического развития; Г-КСФ — гранулоцитарный колоний-стимулирующий фактор; ГКС — глюкокортикостероиды.

ческой лихорадки у ребенка. В первую очередь, это симптомы, сопровождающие лихорадку: кожные проявления (сыпь, в т.ч. крапивница), поражения серозных оболочек (боли в животе, «острый живот», торакалгии, перикардит, поражение *tunica vaginalis*, которое может имитировать перекрут яичка), артралгии и артриты, конъюнктивит и периорбитальные отеки, лимфаденопатия, висцеромегалия (гепато- и спленомегалия) [6]. Кроме того, выявляется наличие провоцирующих лихорадку факторов, таких как ОРВИ, иммунизация, стресс, травма, менструация, голодание. Отдельные наследственные синдромы периодической лихорадки также могут протекать с неврологическими нарушениями (например, хронический детский кожно-артикулярно-неврологический синдром). Кроме того, эпизоды лихорадки сопровождаются повышением уровня воспалительных маркеров крови, который нормализуется в спокойный период. Семейный анамнез играет большую роль в диагностике синдромов периодической лихорадки, которые наследуются по аутосомно-доминантному механизму (синдром, ассоциированный с рецептором ФНО- α , синдром Макла–Уэллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, в некоторых случаях — семейная средиземноморская лихорадка). Во многих случаях диагноз устанавливается клинически, генетические исследования могут не подтвердить диагноз [4, 6, 25, 26] (табл. 2).

Нельзя забывать, что повторные вирусные инфекции часто служат причиной «периодической лихорадки». Здоровые дети раннего возраста могут болеть ОРВИ до 12 раз в год [20]. Конечно, при этом обычно отмечают катараль-

ные явления, признаки поражения нижних дыхательных путей или кишечный синдром. Хотя некоторые вирусы (энтеровирусы, герпесвирусы, парвовирусы) могут вызывать лихорадку без катаральных явлений, при повторении более двух схожих между собой фебрильных эпизодов без катаральных явлений обследовать ребенка необходимо.

Бактериальные инфекции (инфекция мочевых путей) чаще вызывают длительную постоянную, а не периодическую лихорадку. Тем не менее, у всех детей с периодической лихорадкой неясной этиологии должна быть исключена инфекция мочевых путей, а при наличии данных о повторных эпизодах инфекции мочевых путей необходимо исключить аномалии развития мочевой системы. В случае повторных бактериальных инфекций ребенку показано обследование на иммунодефицитное состояние. Бактериальные абсцессы, за исключением дентальных, не вызывают периодической лихорадки, но могут быть причиной длительной лихорадки и лихорадки без очага [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром периодической лихорадки с дефицитом мевалонаткиназы относится к группе наследственных синдромов. Своевременная диагностика позволяет не только избежать множества ненужных инвазивных исследований, но также дает возможность существенно улучшить качество жизни ребенка с помощью новых биологических препаратов.

Существует международная база данных детей с дефицитом мевалонаткиназы, где можно найти актуальную информацию об этом синдроме [27].

REFERENCES

1. *Likhoradochnye sindromy u detei. Pod red. A.A. Baranova, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze* [Fever Syndromes in Children. Edited by A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii, 2011.
2. Meer J.W., Vossen J.M., Radl J. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984; 1: 1087–1090.
3. Korppi M., Van Gijn M.E., Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. *Acta Paediatr*. 2011; 100 (1): 21–25.
4. Lachmann H.J. Clinical immunology review series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin. Exp. Immunol*. 2011; 165 (3): 301–309.
5. Kuz'mina N.N., Fedorov E.S., Movsisyan G.R. etc. *Lechashchii vrach — Practicing Doctor*. 2008; 28–34.
6. Calvo Rey C., Soler-Palacin P., Merino Munoz R. Consensus Document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society. Sociedad de Infectologia Pediatrica; Sociedad de Reumatologia Pediatrica. *An Pediatr*. 2011; 74 (3): 194.
7. Ben-Zvi I., Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7: 105–112.
8. Simon A., Bijzet J., Voorbij H.A. et al. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *J. Intern. Med*. 2004; 256 (3): 247–253.
9. Di Rocco M., Caruso U., Waterham H.R. et al. Mevalonate kinase deficiency in a child with periodic fever and without hyperglobulinaemia D. *J. Inher. Met. Dis*. 2001; 24: 411–412.
10. Franck T.S. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration. *J. Pediatr*. 2003; 143: 127–129.
11. Prietsch V., Mayatepek E., Krastel H. Mevalonate kinase deficiency: enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatr*. 2003; 111 (2): 258–261.
12. Simon A., Bijzet J., Voorbij H.A. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. *J. Intern. Med*. 2004; 256 (3): 247–253.
13. Houten S.M., Kuis W., Duran M. et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999; 22 (2): 175–177.
14. Drenth J.P.H., Cuisset L., Grateau G. et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999; 22: 178–181.
15. Schafer B.L. et al. Molecular cloning of human mevalonate kinase and identification of a missense mutation in the genetic disease mevalonic aciduria. *J. Biol. Chem*. 1992; 267: 13229–13238.
16. Hinson D.L. et al. Identification of an active site alanine in mevalonate kinase through characterization of a novel mutation in mevalonate kinase deficiency. *J. Biol. Chem*. 1997; 272: 26756–26760.
17. Cuisset L., Drenth J.P., Simon A. et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur. J. Hum. Genet*. 2001; 9: 260–266.
18. Haas D., Hoffmann G.F. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2006; 13.
19. Simon A., Drewe E., van der Meer J.W. et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2004; 75: 476–483.
20. Rigante D. Autoinflammatory syndromes behind the scenes of recurrent fevers in children. *Med. Sci. Monit*. 2009; 15 (8): 179–187.
21. Tak P.P., Visser L.G., Hoogkamp-Korstanje J.A. Unusual manifestations of Yersinia enterocolitica infections diagnosed using novel methods. *Clin. Infect. Dis*. 1992; 15 (4): 645–649.
22. Bliddal J., Kaliszan S. Prolonged monosymptomatic fever due to Yersinia enterocolitica. *Acta. Med. Scand*. 1977; 201 (4): 387–389.
23. PeralesPalacios I., OriveOlondriz B., MichausQuinena L. Yersinia enterocolitica as a cause of fever of unknown origin. *An Esp. Pediatr*. 1982; 17 (3): 259–262.
24. Antonio-Santiago M.T., Kaul A., Lue Y. Yersinia enterocolitica septicemia in an infant presenting as fever of unknown origin. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986; 25 (4): 213.
25. John C.C., Gilsdorf J.R. Recurrent fever in children. *Pediatr Infect. Dis. J*. 2002; 21 (11): 1071–1077.
26. Savic S., Wood P. Does this patient have periodic fever syndrome? *Clin. Med*. 2011; 11 (4): 396–401.
27. URL: <http://www.hids.net>