

# ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

## Лихорадочный синдром в практике педиатра — ревматолога: от симптома к диагнозу

*Н. Н. Кузьмина, Г.Р.Мовсисян, С.О.Салугина, И.П.Никишина, Е.С.Федоров  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

*«Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача»  
Парацельс (1493-1541)*

60

Согласно современным воззрениям, лихорадка (Л.) — это неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма, возникающая при наличии пирогенной стимуляции стереотипно по генетически обусловленным законам и выражающаяся в перестройке терморегуляции на поддержание более высокого, чем в норме, уровня теплосодержания и температуры тела [1].

Термин «лихорадка» возник в глубокой древности. Разнообразные болезни, сопровождавшиеся жаром, обозначали как «лихорадка», т.е. понятия лихорадка и лихорадочная болезнь совпадали.

На протяжении двух последних столетий происходила эволюция взглядов на причины и механизмы развития лихорадки. Научное понимание становления «лихорадки» как симптома связано с разработкой физиологических представлений о регуляции теплообмена организма человека с окружающей средой и действием определенного спектра пирогенных агентов на терморегулирующие структуры. В настоящее время постулируется следующая схема патогенеза лихорадки.

Установлено, что пирогены по своему происхождению делятся на инфекционные (липополисахариды и эндотоксины грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота и пептидогликаны грамположительных бактерий, др. компоненты и продукты жизнедеятельности вирусов, патогенных грибов, простейших и многоклеточных паразитов) и неинфекционные (как правило, вещества белковой или липидной, реже нуклеопротеидной природы, возникающие при повреждении тканей — некрозе, распаде опухолей, аллергической реакции, гемолизе эритроцитов и т.д.). Все эти

пирогены называются первичными. Под их влиянием в организме происходит выработка веществ, обозначаемых вторичными пирогенами. Последние — это, прежде всего цитокины (вещества пептидной природы) — интерлейкин (ИЛ) -1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) $\alpha$ , в меньшей степени — интерферон- $\gamma$ . Следует отметить, что при различных нозологиях ведущую роль в формировании лихорадки играют разные цитокины. Например, при системной форме ювенильного хронического артрита (ЮХА) основным цитокином, определяющим формирование лихорадочной реакции, является ИЛ-6. Под влиянием вторичных пирогенов (цитокинов), вне зависимости от их вида, происходит стереотипная реакция в нейронах центра терморегуляции головного мозга (преоптическая область заднего гипоталамуса) в виде активации циклооксигеназы, что, в свою очередь, вызывает усиленное образование простагландина  $E_2$  (ПГЕ $_2$ ). ПГЕ $_2$  активирует аденилатциклазу, вследствие чего увеличивается внутриклеточное содержание цАМФ — внутриклеточного мессенджера сигнала, вызывающего активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ. Под влиянием последних образуются вторичные внутриклеточные мессенджеры, проникающие внутрь ядра и активирующие определённые гены. Под действием вышеописанных изменений обмена в холодových нейронах снижается порог возбудимости, в результате чего нормальная температура крови воспринимается ими как пониженная, что приводит к возрастанию импульсации холодových нейронов в адрес эффекторных нейронов заднего гипоталамуса. Эффекторные нейроны терморегуляционного центра активируют теплопродукцию (сократительный и несократительный термогенез) и снижают теплоотдачу (главным образом, за счет сужения сосудов кожи). Последние патофизиологические процессы являются тем конечным звеном, в результате которого меняется тепловой баланс организма и происходит повышение температуры тела. [1, 2, 3, 4,]

Лихорадочный синдром как интригующая, загадочная и очень сложная проблема издавна волнует умы исследователей.

Как показывает многовековой опыт, накопленный медициной, лихорадка у детей может сопровождать различную патологию, от небольшой короткой болезни до жизнеугрожающих аутоиммунных и опухолевых состояний [5]. Большинство лихорадочных заболеваний довольно быстро, т.е. в короткие сроки, диагностируется. Особое внимание педиатров и детских ревматологов привлекает пролонгированная, т.е. сохраняющаяся более длительное время и остающаяся нераспознанной Л, так называемая лихорадка неясного генеза.

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) является очень серьезной педиатрической проблемой. Предложено много определений ЛНГ. До настоящего времени широко используется дефиниция, представленная А.В. Dechovitz, Н.Л. М.Л. Moffet в 1968 г.: «Лихорадка неясного генеза — это лихорадка продолжительностью более 2-х недель, в течение которых невозможно установить диагноз, даже при обследовании ребенка в условиях стационара». Согласно этой же классификации, Л продолжительностью менее 2-х недель рассматривается как пролонгированная [6].

Наряду с ЛНГ и пролонгированной Л большое значение, особенно в последние десятилетия, придается возвратной или периодической лихорадке.

Знание особенностей и механизмов лихорадочного синдрома у детей имеет принципиальное значение как для врача-педиатра первого контакта, так и для детского ревматолога, нередко с ней встречающихся.

#### Лихорадка и общие заболевания

Полностью сознавая клинические сложности в интерпретации Л, необходимо подчеркнуть, что ее оценка опирается на знание широкого спектра заболеваний, характеризующихся фебрильным ответом.

В медицинской литературе 2-ой половины XX и 1-й декаде XXI века, представленной из различных стран мира, опубликовано достаточное количество работ, посвященных ЛНГ, касающихся как взрослого, так и детского контингентов больных.

Одной из первых публикаций, освещающих этот вопрос, была процитированная выше работа А.В. Dechovitz, Н.Л. М.Л. Moffet 1968 г., которые описали 155 детей с пролонгированной Л, (83%) и ЛНГ (17%). Из всей группы пациентов у 45% была обнаружена инфекция, и только 6% больных имели неинфекционную природу заболевания, включая ревматическую патологию и паранеопластический процесс; у 49 % детей причина болезни не была установлена. Однако последующие серии наблюдений этих же авторов показали, что у части детей диагноз удалось верифицировать, а примерно 10% пациентов выздоровели самостоятельно [6].

Р.Н. Kazanjan за период с 1984 по 1990 гг. наблюдал 86 пациентов с ЛНГ. Большинство установленных диагнозов в этой группе было связано также с инфекцией,

включая детей с ВИЧ и болезнью Лайма [7].

В другой группе исследований, объединяющих взрослых и детский контингенты больных, отмечено, что за период с 1968 по 1981 гг. под маской ЛНГ больше всего скрывалось инфекционных причин, в то время как с 1982 по 1989 годы преобладали новообразования и ревматические болезни.

В 1992 г. С. Maruffo с соавт. описали 180 детей с лихорадкой выше 38,4°C, продолжительностью, по крайней мере, 3 недели. Имевшиеся у пациентов симптомы и физикальные признаки были вариабельными и неспецифичными. В качестве наиболее частой причины выступали различные инфекции, в том числе, мочеполового тракта. У части больных лихорадка была расценена как лекарственная (на ампициллин). В этой серии наблюдений встречались также онкологические и ревматические заболевания [8].

Аналогичные данные представлены J. Chantada с соавт. (1994), наблюдавшими ЛНГ у 113 детей, среди которых 41 ребенок имел инфекцию, чаще всего респираторную. У 10 больных диагностированы системные заболевания соединительной ткани, васкулиты. Такое же количество больных страдали ЮРА, а у 11 имелся опухолевый процесс. У 20% детей причина ЛНГ осталась неустановленной [9].

В главе «Лихорадка неясного генеза» монографии Р. Nilsson (2006г.) приведена таблица, основанная на данных зарубежных исследователей [10,11,12,13,14,15,16] и обобщающая наблюдения над 160 детьми, у которых в основе ЛНГ лежали инфекционные причины. Они были следующими:

- Инфекционный мононуклеоз (EBV и CMV) — 30 чел.
- Системные вирусные синдромы — 20
- Инфекция мочеполового тракта — 17
- Остеомиелит — 17
- Инфекция нижних дыхательных путей — 9
- Тонзиллофарингит, перитонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит — 9
- Острый средний отит, синусит — 7
- Туберкулез (легочный и внелегочный) — 6
- Бактериальный менингит — 6
- Эндокардит -5
- Кишечная инфекция (йерсениоз, сальмонелез и др.) — 6
- Туляремия — 4
- Вирусный менингоэнцефалит — 3
- Генерализованная инфекция вирусом простого герпеса — 1
- Малярия -1
- ВИЧ- инфекция -1
- Бруцеллез -1
- Бластомикоз -1

Как следует из представленных данных, наиболее частой причиной ЛНГ была вирусная инфекция, несколько реже — инфекция мочеполового тракта и остеомиелит, в убывающем порядке следовали другие инфекционные заболевания. В обобщающих исследованиях, посвященных ЛНГ у детей, L. Miller с соавт.

приводят данные о целесообразности включения в круг дифференцируемых заболеваний у детей с ЛНГ также парвовирусную инфекцию, интраспинальный абсцесс, септический артрит, мультифокальный остеомиелит и др. [17].

Большинством авторов постулируется, что Л, обусловленная инфекционным процессом, как правило, «отвечает» на антибиотики.

Проведенный в последние годы рядом исследовате-

ционные нарушения и другие патологические состояния [21,22].

Многолетний клинический опыт показывает, что структура причинных факторов ЛНГ со временем меняется. Так, если за период с 1968 по 1981 г. у взрослых и детей было больше инфекционных причин для ее объяснения, то в период с 1982 по 1989 гг. увеличилось количество пациентов с лекарственной лихорадкой, новообразованиями и ревматическими болезнями, в



лей углубленный дифференциально-диагностический поиск позволяет также констатировать, что примерно у 1/3 детей ЛНГ является результатом ранее недиагностированной инфекции, как бактериальной, так и вирусной, остеомиелита, иммунодефицита, в силу чего в дебюте лихорадочного синдрома должен быть исключен, в первую очередь, широкий спектр инфекционных заболеваний [7, 8, 9, 18].

В ряде публикаций последних десятилетий в качестве причины лихорадочного синдрома все чаще описывается туберкулезная инфекция, в силу чего в условиях современной действительности туберкулез обязательно должен быть включен в круг дифференцируемых заболеваний у каждого ребенка с пролонгированной лихорадкой. Диагноз обычно бывает поставить очень трудно, чаще всего это внелегочные поражения или милиарный процесс в легких [19,20].

В литературе также нашли отражение материалы, освещающие роль грибковой инфекции и паразитарной инвазии, проявляющиеся, в том числе Л.

В силу вышеизложенного, первым этапом верификации ЛНГ является исключение инфекционных заболеваний (схема 1).

В те же годы в литературе нашла освещение большая группа неинфекционных заболеваний, являющихся причиной ЛНГ. Это болезни соединительной ткани, ревматические заболевания, болезни кишечника, синдром Мюнхгаузена, центральные терморегуля-

цию чего диагностический поиск должен быть также направлен на исключение этих состояний.

Согласно литературным данным, примерно в 10% ЛНГ обусловлена опухолевым процессом, способным протекать под маской ревматических заболеваний и представляющим большую диагностическую сложность. Это- лейкозы, лимфомы, лимфогрануломатоз, нейробластома, опухоль Вильмса, группа примитивных нейроэктодермальных опухолей, включая саркому Юинга, опухоль Аскина, а также солидные (саркомы) и метастатические поражения костей. Лихорадочный синдром при этих состояниях выявляется на различных стадиях и вызван многообразными механизмами, в первую очередь, действием цитокинов. Нередко Л, являющаяся первым симптомом онкологического заболевания может быть фебрильной, длительной, изнуряющей или эпизодической [23,24,25,26,27,28].

Врач – педиатр и ревматолог должны постоянно об этом помнить, находясь у постели лихорадящего ребенка (схема 2).

Лекарственная лихорадка реже является причиной ЛНГ, ей чаще сопутствует пролонгированный тип температурной реакции. Лихорадка лекарственного происхождения может быть вызвана как различными лекарственными препаратами (антимикробные, противовоспалительные, антинеопластические), так и вакцинацией (наиболее часто – АКДС и др.). Особенности лихорадочного синдрома при этом виде Л. является

Схема 2



отсутствие у преобладающего числа пациентов кожных проявлений, аллергии или эозинофилии. Обычно отмена « виновного » лекарственного препарата приводит к нормализации температуры тела в течение нескольких дней [29].

### Лихорадка и ревматические заболевания

Следующим звеном диагностического поиска являются ревматические заболевания.

Этиология большинства ревматических заболеваний до настоящего времени не установлена, патогенез их сложен. В становлении указанной патологии участвует целый каскад патологических процессов, затрагивающих многие системы организма и сопровождающихся формированием иммунных и, как следствие, воспалительных нарушений, что проявляется возникновением широкого спектра воспалительных и иммунологических, а также аутоиммунных реакций [27].

Известно, что различные ревматические заболевания могут начинаться с изолированного симптома лихорадки, пока не появятся другие клинические проявления болезни [30,31,32,33]

Лихорадкой неясного генеза чаще всего дебютируют системный вариант ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), синдром Висслера-Фанкони, болезнь Кавасаки, реже – другие: системные васкулиты, системная красная волчанка (СКВ), ювенильный дерматомиозит, острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) и редкие ревматические заболевания. Л при ревматических заболеваниях является, как правило иммуновоспалительной и формируется с участием многих компонентов цитокинового каскада, среди которых ведущую роль играют ИЛ-6 и ИЛ-1( схема 3).

**Системный ЮРА.** У преобладающего большинства детей первым признаком заболевания является гектическая или интермиттирующая лихорадка. Температура достигает 39°C и выше, поднимается ежедневно или дважды в день с быстрым падением до нормы или субфебрильных цифр. Суточные колебания иногда достигают 4°C. Лихорадка может появляться в любое время дня, но чаще – утром или поздно вечером. Образцы Л могут быть отличимы от сепсиса, однако она, как правило, ознобом не сопровождается и на антибиотики не отвечает. Дети чувствуют себя плохо во время подъема температуры и относительно удов-

летворительно в ее отсутствии. Длительность лихорадочного синдрома при системном ЮРА может быть различной, иногда он затягивается на месяцы. Как уже указывалось, патогенез лихорадочного синдрома является сложным, основным цитокином, определяющим формирование лихорадки при системной форме ЮРА, является ИЛ-6.

До появления первых клинических признаков болезни генез Л рассматривается как неясный и представляет собой сложную диагностическую проблему. Так, наличие у ребенка такой лихорадочной реакции дает основание включать в круг дифференцируемых состояний большой спектр инфекционной патологии, в том числе септицемию, генерализованную вирусную инфекцию, туберкулёз, паранеопластический процесс и т.д.

Появление клинических признаков ЮРА облегчает диагностический поиск. Основными из них являются:

- сыпь различной локализации, имеющая тенденцию к миграции, усиливающаяся на высоте температуры,
- лимфаденопатия,
- гепатоспленомегалия,
- артрит.

Необходимо отметить, что последовательность появления отдельных симптомов или симптомокомплекса ЮРА различная, этот период может продолжаться на протяжении нескольких месяцев. Характерным для этого заболевания являются высокие уровни лабораторных показателей воспаления (лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение СРБ и другие параметры иммунологических нарушений – появление РФ, повышение Ig G и уровней ИЛ-6 и ИЛ-1).

При развернутой картине заболевания верифицировать диагноз нетрудно [22,27,34,35,36,37,38].

**Синдром Висслера – Фанкони,** как правило, также дебютирует лихорадкой (100%), которая обычно стар-тует в утренние часы и не отвечает на антибиотики.

Лихорадка носит гектический или интермиттирующий характер с размахами от 1 до 4°C с максимальным пиком в ночные и утренние часы, иногда поднимается в другое время суток или остается постоянно высо-

Схема 3



кой. Может персистировать от нескольких недель до месяцев, а нередко эпизоды лихорадки рецидивируют в течение ряда лет. Лихорадочная реакция трудно отличима от наблюдаемой при сепсисе, часто сопровождается ознобами и обильным потоотделением при снижении температуры, как правило не реагирует или реагирует недостаточно и кратковременно на жаропонижающие средства, неадекватно отвечает на антибактериальную терапию. Состояние ребенка может быть тяжелым, однако у ряда детей на фоне высоких цифр температурной реакции самочувствие не страдает или отмечается лишь легкое недомогание.

Одновременно или последовательно появляются клинические признаки, сходные с системным вариантом ЮРА:

сыпь, характеризующаяся упорством, усиливающаяся на высоте лихорадки,  
лимфаденопатия,  
гепатоспленомегалия,  
полисерозит,  
артралгии.

Типичным являются высокий нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, анемия, повышенная СОЭ, реже – иммунологические нарушения. Наличие указанных проявлений формирует симптомокомплекс, характерный для синдрома Висслера-Фанкони, отличительной от системного ЮРА особенностью которого является отсутствие стойких артритов.

До появления последнего признака эти дети наблюдаются с диагнозом синдрома Висслера-Фанкони, эволюция которого далеко не однозначна. Примерно половина из них выздоравливает, другая половина обычно трансформируется в системный ЮРА, а у части пациентов выявляются неревматические заболевания, в том числе онкологические [39,40,41,42].

**Болезнь Kawasaki.** Начинается с упорной ремиттирующей лихорадки, продолжительностью не менее 5 дней, с пиками температуры, достигающей 39-40°C,

не всегда отвечающей на антибиотики. Без лечения Л сохраняется в среднем в течение 14 дней и более. Для диагноза болезни Kawasaki, кроме лихорадки, необходимо наличие как минимум 4 из 5 главных признаков заболевания:

- неспецифическая полиморфная сыпь на конечностях
- конъюнктивит, чаще двусторонний, негнойный
- изменения на губах и слизистых полости рта, покраснение, сухость, припухлость, кровоточивость губ, вертикальные трещины, «земляничный» язык,
- шейная лимфаденопатия, чувствительная, чаще односторонняя, острая негнойная.
- кардиоваскулярные изменения, патология коронарных артерий вплоть до аневризмы.

Характерны лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, повышение острофазовых показателей воспаления.

Спустя 6-10 недель исчезают основные признаки болезни, однако возможны рецидивы патологического процесса [43,44,45].

Лихорадочный синдром довольно часто (85%) наблюдается в дебюте **узелкового полиартериита**, который может начинаться ремиттирующей низкой или высокой температурной реакцией различной продолжительности. У большинства детей Л в течение нескольких недель достигает 38-39°C и через несколько часов снижается до нормальных цифр, что сопровождается профузным потом и нарастающей дистрофией. Реже в дебюте этого системного васкулита пациент имеет субфебрильную температуру или немотивированные кратковременные подъемы температуры тела. Верификации диагноза способствует появление симптомокомплекса, включающего такие признаки, как:

- кожные изменения (локальный отек, мраморность, ливедо, узелковые образования по ходу сосудов);
- вовлечение нервной системы (сосудистые кризы, головная боль, рвота);

- почечный синдром, сопровождающийся артериальной гипертензией;
- артрит, артралгия, миалгия;
- абдоминальные боли ( приступообразные боли в животе);
- шейная лимфаденопатия;
- спленомегалия;
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия.

Следует подчеркнуть, что последовательность возникновения симптомов и синдромов, варианты их сочетания бывают различными, чем и объясняется полиморфизм клинической картины заболевания и сложности диагностики узелкового полиартериита у детей [ 27,46,47].

**Системная красная волчанка** значительно реже (15 – 65%) дебютирует интермиттирующей лихорадкой нехарактерных образцов. Для острого периода болезни более типична субфебрильная или фебрильная температура неправильного типа.

Верифицировать диагноз СКВ помогает появление клинических симптомов, которые могут возникать одновременно или последовательно в различных сочетаниях:

- слабость, потеря веса,
- «бабочка», фотосенсибилизация, алопеция, ulcerация слизистых,
- артрит, полиартропатия, миопатия,
- синдром Рейно, ливедо,
- перикардит, эндокардит Либмана-Сакса,
- плеврит, пневмонит,
- хорея, полиневрит,
- гломерулонефрит, нефротический синдром
- лимфаденопатия,
- сдвиги лабораторных и особенно аутоиммунных параметров лейкопения, анемия, тромбоцитопения, положительный АНФ и антитела к ДНК и др.).

Нередко диагностический поиск оказывается длительным и сложным [ 27,48,49, 50,51,52].

Что касается **ювенильного дерматомиозита**, то лихорадочный синдром в дебюте заболевания может наблюдаться у 50 – 80% детей. Он характеризуется температурой неправильного типа, нередко достигающей высоких значений – 38–40°C, представляя также сложную диагностическую проблему. Помогает установить правильный диагноз одновременное или последовательное появление таких клинических признаков, как:

- усталость;
- прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, боль или чувствительность мышц,
- дисфагия, дисфония,
- классическая сыпь в виде гелиотропной эритемы, периорбитальные «очки», высыпания над м/ф суставами кистей ( синдром Готтрона),
- лимфаденопатия, преимущественно шейной локализации,

- артрит или артралгии,
- гепатоспленомегалия,
- подкожные кальцификаты,
- повышение концентрации мышечных ферментов (КФК, ЛДГ), увеличение СОЭ [27, 54, 55, 56, 57].

Значительно реже в круг дифференцируемых заболеваний при оценке ЛНГ включается **саркоидоз**, который является редкой патологией у детей и встречается преимущественно в отдельных географических регионах. Клинические проявления, имитирующие нередко ревматический синдромы, характеризуются лихорадочной продолжительностью более 2-х недель, слабостью, болями в ногах, потерей веса, нарастающей СОЭ, анемизацией, повышением уровня иммуноглобулинов, отрицательными АНФ и РФ [58].

С помощью МРТ у 3-х детей с ЛНГ были выявлены мультифокальные узелковые изменения в костном мозге, при биопсии обнаружена эпителиоидная гранулема, что позволило подтвердить диагноз саркоидоза и этим объяснить причину лихорадочной реакции [59].

Нечасто в педиатрической практике наблюдается **Sweet-синдром** – острый фебрильный дерматоз, сопровождающийся пиками лихорадки и проявляющийся периваскулитом, сыпью, «эритематозными пятнами с изъязвлениями» или узелками на конечностях, реже туловище; артритом, мышечно-скелетными болями, которые могут быть обусловлены мультифокальным остеомиелитом; нейтрофильным лейкоцитозом. Этот синдром протекает под маской ревматического заболевания. [60]

Резкое снижение заболеваемости **ОРЛ**, а также значительное изменение в благоприятную сторону ее клинического облика (кардит, артрит, хорея), практическое исчезновение аннулярной сыпи и ревматических узелков привело к тому, что эта патология в условиях современной действительности все реже включается в круг дифференцируемых состояний при уточнении причин ЛНГ или пролонгированной лихорадки [61].

В то же время в этот круг должна включаться **болезнь Лайма** – заболевание, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi* и передающееся через укусы иксодовых клещей, основным проявлением которой является характерный кожный элемент- мигрирующая эритема, развивающаяся в дебюте болезни на месте присасывания клеща. Заболевание, однако, может протекать и без этого характерного признака. Подозрительным на болезнь Лайма является появление у ребенка подъема температуры в тёплое время года после отдыха в сельской местности, посещения лесных массивов. В этом случае необходимо уточнить факт присасывания клеща в течение последних 30 дней, а затем провести серологическую диагностику боррелиоза [62,63,64].

Кроме того, на эндемичных территориях (к которым относятся Дальний Восток, Сибирь, Северо-Запад и ряд др. регионов России) не следует забывать и о возможности заражения клещевым энцефалитом, возбудитель которого также передаётся через укусы

иксодовых клещей и для которого характерна лихорадка, в ряде случаев оказывающаяся ведущим проявлением болезни [65].

Диагностической ряд для детей с длительной лихорадкой следует дополнить синдромом Мюнхгаузена, при котором ребенок, обычно 10-14 лет, длительно симулирует наличие у себя гипертермии для решения каких-то своих проблем, провоцируя врачей на многочисленные ненужные исследования [66].

В литературе представлена также определенная группа больных детей, лихорадочный синдром у которых разрешается самостоятельно («псевдолихорадка»).

Как уже указывалось, наряду с ЛНГ и пролонгированной лихорадкой не меньшее значение для педиатра-ревматолога имеет возвратная или рецидивирующая лихорадка, сопровождающая ряд аутовоспалительных синдромов, т.н. редких ревматических болезней.

Так же как при ЛНГ, при наличии возвратной лихорадки необходимо помнить, в первую очередь, о большой группе инфекционных заболеваний, сопровождающихся именно этим типом лихорадочных реакций, вызываемых рядом агентов: *Borrelia recurrentis*, *Rickettsia prowazekii*, *Entamoeba histolytica*, *Hepatitis B virus*, *Plasmodium malariae*, *Herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus* и др.). Все эти заболевания имеют характерные клинические признаки и лабораторные маркеры, позволяющие проводить дифференциальную диагностику и способствующие их своевременному распознаванию, в силу чего они должны быть исключены при проведении диагностического поиска [67,68,69,70,71,72]. После этого в круг дифференцируемых состояний включается группа редких ревматических заболеваний, которые сопровождаются рецидивирующей возвратной лихорадкой и имеют свой клинический облик.

#### **Возвратная лихорадка и редкие ревматические болезни.**

В 1948 г. Н.А. Raiman [73] ввел термин «периодическая болезнь», объединяющий гетерогенную группу заболеваний неизвестной причины, характеризующихся короткими эпизодами болезни, которые регулярно повторяются в течение ряда лет с альтернативными нормальными промежутками. Прототипом этих заболеваний были объединённые в конце 1990 г. 4 вида наследственной периодической лихорадки – семейная средиземноморская лихорадка, гиперглобулинемия D с периодическим лихорадочным синдромом, TRAPS (tumour necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome) и Muckle-Wells синдром.

Согласно большинству исследователей последних десятилетий, в основе формирования этих заболеваний лежат системные аутовоспалительные нарушения и наследственные факторы, проявляющиеся признаками острого воспаления и высоким уровнем сывороточного протеина и протекающие без заметных аутоиммунных реакций.

К настоящему времени количество болезней, клас-

сифицируемых как системные аутовоспалительные нарушения, возросло. В 1999г. сформулирована концепция аутовоспалительных болезней, характеризующихся эпизодами непровоцируемых воспалительных реакций, что в контрасте с аутоиммунными болезнями не сопровождается высокими титрами аутоантител или повышенным количеством антигенспецифических Т-клеток традиционно определяемыми при последних (схема 4).

**Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)** аутосомно-рецессивное заболевание, как правило, дебютирующее в детском возрасте, встречающееся в отдельных этнических группах. Ген предрасположенности к указанному заболеванию в настоящее время картирован, он расположен на коротком плече 16 пары хромосом и обозначается как MEFV. Этот ген кодирует структуру белка пирина (маренострина), функция которого окончательно не установлена. Указанный ген преимущественно экспрессируется в клетках миелоидного ряда, его экспрессия повышается в процессе дифференцировки этих клеток. Заболевание характеризуется остро возникающими приступами фебрильной температуры (95% пациентов), которая обычно начинается внезапно, продолжается от 12 до 72 часов и медленно снижается. Лихорадка носит рецидивирующий характер, интервалы между приступами различные. Большинство пациентов имеют арабское, армянское, еврейское, турецкое происхождение. Способствует постановке правильного диагноза сочетание следующих симптомов, появление которых, являющихся ключом к верификации диагноза, может быть одновременным или последовательным:

- абдоминальные боли,
- плевроперикардальные боли (30-40%),
- артрит (преимущественно моноартрит со значительным выпотом в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах-75% больных), реже-мигрирующие артралгии, изредка возможен пролонгированный хронический и даже эрозивный артрит,
- кожная эритема над суставами (7-40%),
- спленомегалия,
- амилоидоз А-А типа,
- благоприятный ответ на колхицин,
- периодическая болезнь у родственников первой степени родства [74,75,76].

Подтверждению диагноза может способствовать определение молекулярно-генетическими методами специфических мутаций гена MEFV, прежде всего наиболее частых – M694V (20-67% пациентов с системной средиземноморской лихорадкой) и V726A (7-35%).

**Семейный синдром периодической лихорадки**, ассоциированный с мутацией рецептора для фактора некроза опухоли (Tumour necrosis factor –TNF), также

называемый **TRAPS** синдромом (аббревиатура от **Tumor necrosis factor receptor superfamily 1A-Associated Periodic Syndrome**), является аутомно-доминантным заболеванием, которое может быть исключительно при отсутствии семейного анамнеза. Заболевание обусловлено мутациями гена рецептора I типа (55 кДа) для фактора некроза опухоли (ФНО), что приводит к снижению слушивания данного цитокина с клеточных мембран и, как следствие, уменьшению его сывороточного уровня. Указанное явление приводит к пролонгированию времени передачи сигнала ФНО внутрь клетки. ФНО, как известно, является одним из основных провоспалительных цитокинов, чем и объясняется развивающаяся при данной болезни симптоматика. Уровни поликлональных иммуноглобулинов, особенно IgA, могут быть повышены, IgD также имеет тенденцию к повышению, но редко превышает 100 мг/л. Низкий уровень сывороточного ррФНО1 является диагностическим признаком. Синдром рассматривается как аутовоспалительное заболевание.

Впервые аналогичные случаи периодической лихорадки были описаны в североευропейских семьях в 1982 г. Лихорадочные эпизоды большой длительности, наблюдающиеся при этом заболевании, носят интермиттирующий, рецидивирующий характер и сопровождаются следующим комплексом признаков:

- артриты,
- миалгии,
- афтозный стоматит,
- абдоминальные боли,
- сыпь,
- конъюнктивит,
- односторонний периорбитальный отек.

Характерны типичные воспалительные лабораторные отклонения в анализах крови.

Затрудняют диагностику недостаточное знание педиатрами этой патологии. Как показывают публикации последних лет, этот синдром также должен включаться в круг дифференцируемых заболеваний

при наличии у ребенка рецидивирующей лихорадки [74, 77].

**Синдром гипер-IgD** (возвратная лихорадка с повышением IgD) - аутомно-рецессивное заболевание, преимущественно поражающее жителей Западной Европы, особенно Германии и Франции. Заболевание связано с наличием определенных мутантных аллелей гена мевалонат-киназы, расположенном на длинном плече 12 пары хромосом. Мевалонат-киназа является ферментом цепочки биосинтеза холестерина. Большинство пациентов являются гетерозиготными по мутантному гену. Наличие мутации приводит к снижению активности фермента на 5-15%. В силу этого пациенты с гипер-IgD синдромом характеризуются снижением уровней сывороточного холестерина, а во время фебрильных приступов у них в моче может обнаруживаться мевалоновая кислота (промежуточный продукт биосинтеза холестерина). Каким образом, дефект мевалонат-киназы приводит к фебрильным эпизодам, на сегодняшний день не ясно. Наиболее частой мутацией, обнаруживаемой у 75% пациентов, является V377I, ее определение молекулярно-генетическими методами может способствовать постановке диагноза.

Клиническая симптоматика этого синдрома, описанная в 1984 г. у 8 детей [78], обычно проявляется в раннем детском возрасте. Типичен следующий симптомокомплекс:

высокая рецидивирующая лихорадка, стартует внезапно, сопровождается ознобом, достигает 40°C в течение нескольких часов и остается повышенной от 3 до 7 дней. Интервалы между приступами различные, уменьшаются со временем. Возможные триггерные факторы – вакцинация, вирусная инфекция, применение иммуноглобулина и др. Одновременно или в различной последовательности появляются:

- шейная лимфаденопатия,
- абдоминальные нарушения: рвота, диарея, боль

Схема 4

**Возвратная (рецидивирующая) лихорадка и аутовоспалительные синдромы**



- в животе,
- сыпь — пятнисто-папулезная, уртикарная,
- артралгии, артрит ( не деструктивный), сплено-мегалия,
- высокий IgD ( > 100 u/ml в двух определениях в течение 1 мес.), при этом уровень IgD не коррелирует с интенсивностью клинических проявлений,
- повышение уровня Ig A ( >2,6 г/л ),
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, нарастание острофазовых показателей.

IgM, IgG — в пределах нормальных значений, иногда отмечается небольшое повышение IgA. У пациентов с подозрением на гипер-IgD необходимо определять уровни IgD и IgA в крови. Повышение уровней обоих иммуноглобулинов в сочетании с фебрильными эпизодами подтверждает диагноз. Между приступами острофазовые показатели нормальные [74,78,80]. Вторичный амилоидоз не наблюдается. Терапевтическая тактика не разработана. Отдельные авторы использовали глюкокортикоиды, этанерцепт с хорошим результатом. [74,78,79,81, 82].

**PFAPA синдром** –periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит). Болезнь также называют синдром Маршалла (G.S.Marshall), который впервые в 1987г. описал состояние, характеризующееся следующим симптомокомплексом:

гектическая лихорадка с ознобом и подъемом температуры до 40°, дебютирующая до 5-летнего возраста, характеризующаяся рецидивирующими приступами, цикличность которых колеблется от 2-х до 12 недель, которая может продолжаться годами. Длительность фебрильной лихорадки (до 39-40°C) составляет приблизительно 5 дней, снижается обычно спонтанно. Типичны для этого синдрома:

- афтозный стоматит,
- фарингит,
- аденоидит,
- шейный лимфаденит,
- головная боль,
- абдоминальные боли, сопровождающиеся рвотой,
- артралгии,
- увеличение СОЭ, лейкоцитоз,
- асимптомные интервалы между эпизодами.

В межприступный период дети чувствуют себя абсолютно здоровыми. Их рост и развитие не нарушаются [83, 84, 85].

Довольно редкой патологией у детей является **NOMID** синдром, или синдром **CINCA** (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular), который в настоящее время также рассматривается как аутовоспалительное заболевание сопровождаемое лихорадочной реакцией. В данный симптомокомплекс включаются:

- лихорадка, чаще возвратная,
- ранний возраст начала болезни ( neonatal onset),

- малый вес при рождении, в дальнейшем — задержка физического развития,
- персистирующая уртикарная сыпь,
- симметричная артропатия преимущественно крупных суставов,
- поражение глаз (передний и задний увеит),
- воспалительные сдвиги лабораторных показателей (анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличение СОЭ) (схема 4).

Совокупность представленных клинико-лабораторных проявлений заболевания позволяют поставить этот диагноз [86,87,88].

Как показывают приведенные литературные данные, концепция диагностического поиска при наличии лихорадочного синдрома у ребенка очень сложная. Полностью учитывая клинические трудности в интерпретации ЛНГ, ключом к диагнозу следует считать мультидисциплинарный подход, исключающий широкий спектр разнообразных состояний в дебюте заболевания, на чем и основана верификация диагноза. В последние годы опубликованы диагностические алгоритмы для распознавания ЛНГ у взрослых больных [89, 90].

Принципиальная структура программ-алгоритмов для взрослых и детей является однотипной и основывается на исключении различных состояний, которые могут сопровождаться лихорадочным синдромом.

Сформированный нами диагностический алгоритм для распознавания ЛНГ у детей предусматривает исключение:

- бактериальной инфекции (септицемия, инфекционный эндокардит, острый средний отит, инфекция мочеполового тракта, абсцесс брюшной полости, остеомиелит, другие бактериальные инфекции), которые на протяжении длительного времени, могут не сопровождаться никакой клинической симптоматикой;
- генерализованной кишечной инфекции (иерсениозная, сальмонеллезная, бруцеллезная, тифозная и др.);
- большого спектра системных вирусных заболеваний (энтеровирус, вирус гепатита В, парвовирус В19, вирус иммунодефицита человека и др.);
- туберкулезной инфекции, как легочной, так и внелегочной локализации;
- грибковой инфекции (кандидоз, фузариоз, актиномикоз и др.);
- паразитарных заболеваний (малярия, токсоплазмоз, наличие других паразитов);
- лекарственной лихорадки на различные медикаменты (антимикробные, противовоспалительные и др.);
- онкологического процесса ( гематологические заболевания, солидные опухоли и др.);
- ревматических заболеваний;
- аутовоспалительных синдромов.

Для исключения указанных состояний, уточнения причин ЛНГ и верификации диагноза должно быть выполнено глубокое клиническое и комплексное дополнительное обследование ребенка. Диагностический поиск включает:

- подробный семейный анамнез с обращением внимания на его отягощенность;
- сведения о выполнении календаря прививок у ребенка, результат реакции Манту ( срок ее выполнения в последний раз);
- историю развития настоящего заболевания (подробно);
- предшествующие ему факторы: респираторные инфекции, вакцинация ,прием лекарственных препаратов, укус клеща и т.д.;
- учет места жительства и его эпидемическое окружение ребенка ( в том числе поездки в области с другими климатическими условиями);
- обращение внимания на наличие в семье и ближайшем окружении животных;
- оценку общего состояние пациента;
- определение образца лихорадки (гектическая, интермиттирующая, постоянная, возвратная);
- оценку жалоб ребенка и его родителей (слабость, боли в мышцах, суставах, наличие изменений со стороны кожных покровов и слизистых оболочек и т.д.);
- определение органного статуса (состояние органов движения, легких, сердца, органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, неврологическая симптоматика);
- оценка системных проявлений заболевания (наличие сыпи, лимфаденопатия, полисерозит, гепатомегалия);
- определение тенденции динамики клинических проявлений заболевания.

Дополнительные методы обследования включают:

- лабораторные, с обязательным микробиологическим исследованием крови и других биологических сред (моча, синовиальная жидкость, при необходимости – спинномозговая жидкость, по показаниям кал на предмет обнаружения инфекционного агента (при подозрении на инфекционный процесс). В настоящее время кроме классических микробиологических методов (посевы биоматериалов), в практику всё шире входит определение генетического материала патогенов в крови и др. биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Достоинством ПЦР являются высокая чувствительность и специфичность (при условии правильного забора и обработки биоматериала),

а также быстрота выполнения, что позволяет использовать методы на основе ПЦР для экспресс-диагностики. Для многих бактериальных инфекций (в т.ч.болезнь Лайма ) сохранили своё значение серологические методы диагностики (определение антител к возбудителям);

- серологическое исследование при подозрении на вирусные и микробные инфекции.
- прокальцитонинный тест – относительно новый метод, позволяющий отдифференцировать серьёзную бактериальную инфекцию с системным воспалительным ответом от вирусного заболевания, ревматической патологии, туберкулёза. Из ревматических болезней детского возраста повышение уровня прокальцитонина отмечается только при болезни Kawasaki.
- оценку общих анализов крови и мочи;
- глубокое биохимическое обследование с обязательным определением печеночных ферментов и других показателей;
- тщательное иммунологическое обследование с определением СРБ, ревматологических тестов (РФ, АНФ, содержание иммуноглобулинов А, М, G, D криопреципитинов, а также различного спектра аутоантител (анти-ДНК и др.);
- туберкулиновый кожный тест;
- обязательное тестирование на ВИЧ инфекцию, гепатиты А, В и С, сифилис;
- функциональное обследование сердца (ЭКГ, ЭХО-КГ);
- лучевые методы (рентгенография, ультрасонография, КТ, МРТ, сцинтиграфия и др.);
- по показаниям – пункция костного мозга, биопсия печени, почек и т.д.;

Необходимо подчеркнуть, что перечень и характер необходимых исследований определяется в каждом конкретном случае в зависимости от предполагаемого диагноза.

Оценка клинического статуса ребенка и интерпретация результатов такого широкого комплексного обследования (как правило, стационарного) позволяет исключить многие заболевания и сформулировать диагностическую гипотезу, которая при появлении и манифестации более характерных клинических симптомов поможет верифицировать диагноз окончательно.

Обобщая все вышеизложенное, можно констатировать, что нелегкий тернистый путь от симптома лихорадки к нозологическому диагнозу проходит порой педиатр и детский ревматолог до достижения заветной цели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Учебник для ВУЗов т.1 М., ГЭОТАР, 2003
2. Лоурин М. Лихорадка у детей. М., Медицина, 1981
3. Rooney M., David J., Symons J. et al. Inflammatory cytokine response in juvenile chronic arthritis. *British J. Rheum.*, 1995, 43, 454-460
4. De Benedetti F., Ravelli A., Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1997, 9, 428-433
5. Miller M.L. Szer J, Voget R. et al. Fever of unknown origin. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1995, 42, 999-1015
6. Dechovitz A.B., Moffet H.L. Classification of acute febrile illnesses in childhood. *Clin. Pediatr.*, 1968, 7: 649-653
7. Kazavjan P.H. Fever of unknown origin Review et 86 patients treated in community hospitals. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 986-973
8. Marrufo J.D., Valencia Mayoral P., Feria Kaiser et al. Fever of unknown origin. Presentation of 180 cases. *Jaceta Med. Mexico*, 1992, 128, 379- 385
9. Chantada J., Gasak S., Plata J.D. et al. Children with fever of unknown origin in Argentina. An analysis of 113 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13, 260-263
10. Brewis E.J. Undiagnosed fever. *Br. Med. J.*, 1965, 107, 9
11. Mc Clung J.H. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1972, 124-544
12. Prizzo P.A., Lovejoy F.H., Smigth D.H. Prolonged fever in children. Revue of 100 cases. *Pediatrics*, 1975, 5, 468
13. Feigin R.D., Shearer W.T., Fever of unknown origin in children. *Curr. Probl. Pediatr.*, 1976, 6, 3-63
14. Lohr J.A., Hendley J.O. Prolonged fever of unknown origin. A record of experience with 54 childhood patients. *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 768
15. De Kleijn E.M., van Leir H.J, van der Meer J.W. et al. Fever of unknown origin (FUO) I; a prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*, 1997, 76, 392-400
16. Jacobs R.F., Schutz J.E. *Barthoneia henselae* as a cause prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26,80
17. Miller M.L, Siosson B.A., Tacker L.B. et al. Prolonged fever of unknown origin in children. Patterns of presentation and outcome. *J. Pediatr.*, 1996, 129, 419-423
18. Barbado F. J., Vazgwez J.J., Pena J.M. et al. Pyrexia of diseases in two consecutive series. *Postgraduate Med. J.* 1992, 68, 884- 887
19. Inselman L. S, Tuberculosis in Children: An unsettling forecast. *Contemp. Pediatr.*, 1990, 110
20. Vallejo Y.G., Own L.T., Starke Y.R et al. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*, 1994, 94,1
21. Meadow R. Management of Munchausen syndrome by proxy. *Arch. Dis.Child.*, 1985, 60, 385
22. Miller L.S, Siosson B.A., Tacker L.B. et al "Prolonged fevers of unknown origin in children". Patterns of presentation and outcome" *J.Pediatr.*, 1996, 129, 419-423
23. Hayari A. Mahoney D. H., Fernbach D.Y. et al. Role of bone marrow examination in the Child with prognosis fever, *J. Pediatr.*, 1990, 116, 919-920
24. Pollok B.H. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J. Pediatr.*, 1991, 119, 725-732
25. Cabral D.A., Tucher L.B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complains. *J. Pediatr.*, 1999, 134, 53-57
26. Nikishina I.P., Kuzmina N.N. Mistake of and obstacles to recognition of neoplastic and hematological disorders mimicking juvenile chronic arthritis. VII Europ. *Pediatr. Rheumatol. Congress*, 23-27 September 2000, Abstr. 9.16. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 9, p.738
27. Cassidy J.T., Petty R.E. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2001
28. Wood M., Abinum M., Foster H. Pyrexia of unknown origin. *Arch. Dis. Child. Pract.*, 2004, 89, 63-69
29. Mackowiak P.A. Le Maestee C F. Drug fever. A critical appraisal of conventional concepts. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 106, 728
30. Weinberger A, Kesler A., Zpinkhas Y. Fever in various rheumatic diseases. *Clinical Rheumatol.*, 1985, 4(3), 258-266
31. Cervera R. Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Medicine*, 1993, 72(2), 113-124
32. Carsons S.E. Fever in Rheumatic and autoimmune diseases. *Infec. Dis. Clin. N.F.*, 1996, 10( 1), 67-84
33. Dillon M.J. Childhood vasculitis. *Lupus*, 1998, 7, 259-265
34. Mc. Minn F.Y., Bywaters E.G. Differences between the fever of Still's disease and that of rheumatic fever. *Ann. Rheum. Dis.*, 1959, 18, 293
35. Bywaters F.G. Diagnostic criteria for Still's disease (juvenile RA). In Bennet P.H., Wood PHN (eds): *Population Studies of the Rheumatic Diseases. Excerpta Medica, Amsterdam*, 1968, 235
36. Шахбазян И.Е. Суставно-висцеральная форма ревматоидного артрита у детей и ее эволюция. Автор. дисс. д.м.н., М., 1979
37. Яковлева А.А. Руководство по детской артрологии. Медицина, Л. 1987.

38. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология, патогенез, клиника, диагностические и лечебные алгоритмы. Вече, М., 2007
39. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит. Детские болезни. Справочник, М., 1997, 108-124
40. Шахбазян И.Е. Детская ревматология. Рук. для врачей, 2002, 271-309
41. Шайков А.В. Субсепсис Висслера-Фанкони. Конспект практического врача. Мед. газ., 1988, вып.(216), 43, 3
42. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Первичный (идиопатический) синдром Висслера-Фанкони у детей. Научно-практич. ревматол., 2005, 3, 110-116
43. Kawasaki T. Febrile oculo-oro-cutaneous-acrodesquamation syndrome with or without acute non-supportive; clinical observations of 50 cases. Jpn.j.Allerg. 1967, 116, 178-222
44. Newburger S.W., Takahahi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Kawasaki Disease in the Young, American Heart Association. Circulation, 2004, 110, 2747-2771
45. Лыскина Г.А. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром. Детская ревматология. Рук. для врачей под ред. А.А.Баранова, 2002, 274-250
46. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Узелковый периартериит у детей. М. Медицина, 1984, 191с
47. Лыскина Г.А. Системные васкулиты у детей: клиника, диагностика, лечение. Автор. дисс. д.м.н. М. 1994
48. Buoncompagni A. Childhood systemic lupus erythematosus : a review of 30 cases. Clinical Experiment. Rheumatol., 1991, 9, 425-430
49. Emery H. Clinical aspect of systemic lupus erythematosus in childhood " Pediatr, Clin. North., Am., 1986, 33, 1177
50. Lee L.A., Weston W.L., Lupus erythamatosus in children. Dermatol. Clin. 1986, 4, 151
51. Lehman T.Y.A., Me Gurdy D.K., Bernsteien B.N. et al. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics., 1989, 83, 233
52. Исаева Л.А., Подчерняева Н.С. Эволюция и современные особенности клиники и течения системной красной волчанки у детей. Педиатр. 1989, 4, 18-2
53. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка у детей: клинические варианты, особенности эндокринного статуса, лечение и прогноз. Автор. дисс. д.м.н. М., 1999
54. Исаева Л.А., Жвания М.А. Дерматомиозит у детей М. Медиц. 1978
55. Жвания М.А. Состояние опорно-двигательного аппарата при диффузных болезнях соединительной ткани у детей Автор. дисс. д.м.н. М.1986, 24с.
56. Pachman L.M. Pathophysiology and disease expression. Pediatric. Clin. North Am., 1995, 42, 1071-1098
57. Shehta R. Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. Clin. Exp. Rheumatol. 1999, 17, 115-118
58. Самцов А.В. Илькович М.М., Потеекаев Н.С. Саркоидоз. Спб. 2001
59. Gedalia A., Shetty A.K, Ward K.J. et al. Role of MRL in diagnosis of childhood sarcoidosis with fever of unknown origin J, Pediatr.Orthop. 1997, 17, 460-462
60. Адаскевич В.П., Медеянец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. Н.Новгород НГМА, 2001, с.224-226
61. Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка. Рук. Детская ревматология. Под ред. А.А.Баранова и Л.К.Баженовой. М. Медицина. 2002, 31-64
62. Gerber M.A., Shapiro E.D, Diagnosis of Lyme disease in children sJ. Pediatr. 1992, 121, 157-162
63. Feder H.M., Gerber M.A, Krause P.Y. Early Lyme disease. A flu-like illness without erythema migrans. Pediatr. 1993, 91, 456-459
64. Фёдоров Е.С. Клинико-серологическая характеристика болезни Лайма у детей. Автореферат дисс. дисс. к.м.н., М. 2002
65. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск, 2001, 115-118, 163-166
66. Meadow R. Management of unchausen syndrome by proxy Arch. Dis.Child. 1985, 60, 385
67. Akpede G.O., Albion P.O., Sykes R.M Acute fevers of unknown origin in young children in the Tropic. J.Pediatr., 1993, 122, 79-81
68. Malatack J. Jaffe R. Granulomatous hepatitis in three children due to cat-scratch disease with out peripheral adenopathy . An unrecognized cause of fever of unknown origin. Am. J. Dis. Child, 1993, 147: 949
69. Nocton G.G. Miller L.C., Tucker L.B. Human parvovirus B 19- associated arthritis in children". J. Pediatr., 1993, 122, 186-190
70. Emanuel B., Aronson., Shutman S. Malaria in children in Chicago. J. Pediatrics 1993, 92, 83-85
71. Piedimonte G. et al. Mediastinal lymphadenopathy caused by Micobacterium avium-intracellulare complex in a child with normal immunity. Pediatr. Pulmonol. 1997, 24, 287-291
72. Arisoy E.S. et al. Hepatosplenic cat scratch disease in children. Selection clinical features and treatment. Clin. Infect. Dis. 1999, 28, 778-784
73. Reinman H.A. Periodic disease. A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA , 1948, 136, 239-244
74. Drenth Y. P. Hereditary periodic fever. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 1748-1757
75. Gedalia A., Adar A., Gordischer R. Familian Mediterrian fever in children J. Rheumatol., 1992, 35 (suppl.), 157-162
76. Samuels J., Aksentjevich Y., Torosyan J. Familial Mediterranean fever et the millennium : Clinical

- spectrum, ancient mutations and a survey of 100 american referrals to the National institutes of Health. *Medicine*, 1998, 77, 268-297
77. Mc Dermott M.F., Aksentijevich J., Galon Y. et al. Germiline mutations in extracellular domans of the 55 kDa TNF receptor TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999, 97, 133-144
78. Van der Meer J.W., Vossen J.M., Radl J. et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984, 1, 1087-1090
79. Houten S.M., Kuis W., Duran Met al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hiperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nature Genet.* 1999, 22, 175-177
80. Martini A., Cecherini G. et al. Recurrent reactive arthritis as unusual presentation of HIDS (hyper-Ig D-syndrome) 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-7. 2007 Istanbul, Turkey. *Abstr. Book*, p.267
81. Simon A. Gusset L., Vincent M.F. et al. Molecular analysis of the mevalonate kinase gene in cohort of patients with the hyper- IgG and periodic fever syndrome Its application as a diagnostic too". *Ann. Int. Med.* 2001, 135, 338-343
82. Takada K. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with hiperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 2645- 51
83. Marshall G.S., Edwards K.M., Butter Y. et al. Syndromes of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis *J. Pediatr.*, 1987, 110:43
84. Bartucchi M.R., Piero Nicolai. Marshall's syndrome or PFAPA ( periodic fever, aphthous stomatitis, cervical adenitis), syndrome. *Orphanet encyclopedia*, January, 2004
85. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р. PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, шейный аденит) или синдром Маршалла у детей. *Научно-практ. ревматология*, 2005, 5, 80-83
86. Prieur A.M., GrisCELLI C. A chronic, infantile, neurological cutaneous and articular ( CINCA) syndrome. A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand.J.Rheumatol.* 1987, 66, 57
87. Hittenlocher A. Neonatal onset multisystem inflammatory disease *J Rheumatol.* 1995, 22, 1171
88. Dollfus H., Hafner R. Chronic infantile neurological and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch.Ophthalmol.* 2000, 118, 1396
89. Де Клейн Э.М., Ванденбург Я. П., Ван дер Меер Й.В.М. Лихорадка неизвестного происхождения. Перспективное кооперативное исследование 167 больных с Л 167 больных с ЛНП с использованием фиксированных эпидемиологических критериев для включения в исследования. *Международ. Мед. журнал.* 1998, 5, 495-403
90. Насонов Е.Л. Лихорадка неясного генеза. *Consilium Medicum*, 2001, 9, 404-407

Поступила 20.10.07