

УДК 616.511, 616.72-002

СУБСЕПСИС ВИСЛЕРА-ФАНКОНИ У ВЗРОСЛЫХ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**Т.В. Суздальцева¹, Н.А. Суздальцева²**¹ доктор медицинских наук, главный врач, ² врач-ревматолог
АО «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии» (Самара), Россия

Аннотация. В статье представлен клинический случай аллергического субсепсиса Висслера-Фанкони, проявляющегося в виде генерализованных эритематозных, папулезных высыпаний, боли в крупных суставах и сопровождающегося повышением температуры тела. В периоды обострения у пациента наблюдались признаки активации цитомегаловирусной инфекции, что может свидетельствовать о репликации вируса в клетках кожи, способствующей ухудшению состояния больного.

Ключевые слова: субсепсис Висслера-Фанкони, аутовоспалительный процесс, цитомегаловирусная инфекция.

Пациент А., 1945 г. р., наблюдается в «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии» с 25.05.06 г., когда впервые обратился с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностей, не сопровождающиеся зудом; повышение температуры тела; боль в крупных суставах. 3 года назад зимой впервые появились распространенные высыпания на коже, не сопровождающиеся зудом, повышение температуры тела до 39 °С в период высыпаний. С этого времени высыпания и повышение температуры тела стали повторяться без видимых причин, летом отмечалось улучшение состояния. В течение 2 первых лет период высыпаний был коротким (2-5 дней), симптомы купировались спонтанно, антигистаминные препараты были неэффективными. Пациент неоднократно находился на обследовании в клинике инфекционных болезней, признаков инфекционных заболеваний не выявлено. Консультирован дерматовенерологом, поставлен диагноз «рецидивирующая крапивница». В 2006 г. больной был направлен на консультацию в Москву в институт им. Сеченова. Диагноз: «Рецидивирующая крапивница», рекомендованное лечение было неэффективным. В мае 2006 г. для уточнения диагноза госпитализирован в клинику госпитальной терапии Самарского Государственного Медицинского Университета. Диагноз остался неясным. Проведенное комплексное противовоспалительное лечение было также неэффективным. Отмечался кратковременный эффект при введении системных глюкокортикостероидов (ГКС).

При обследовании в «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии» в июне 2006 года выявлено: состояние удовлетворительное, в области туловища, конечностей – высыпания по типу эритемы, волдырей, папул; область суставов без видимых изменений; незначительное увеличение подчелюстных, шейных, подмышечных лимфатических узлов; незначительное увеличение печени; в общем анализе крови – лейкоцитоз ($Le = 15,3 \times 10^9/l$), увеличение СОЭ (38 мм/ч); С-реактивный белок (СРБ) – 96 мг/мл, ревматоидный фактор (РФ) – отсутствует; титр антител к ДНК нормальный; АНА-скрининг и АНЦА-тест отрицательные; повышен титр антител класса IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ); снижено относительное количество Т-лимфоцитов (49 %), IgE-специфические антитела к 40 наиболее распространенным аллергенам не обнаружены. Впервые был поставлен предварительный диагноз: аллергический субсепсис Висслера-Фанкони. Назначен тиосульфат натрия 30 % 10 мл в вену, № 10, кетотифен по 1 т. на ночь, 1 месяц. Состояние улучшилось, высыпания купировались. Через месяц при повторном обследовании отмечено также значительное увеличение содержания СРБ (86 мг/л), лейкоцитоз ($Le = 13,8 \times 10^9/l$). В течение 3 месяцев наблюдалась нестойкая ремиссия с кратковременными периодами ограниченных высыпаний.

Ухудшение состояния наступило 12.10.2006 года. Вновь появились без видимых причин генерализованные высыпания, повышение температуры тела до 39 °С. Существенно повысился уровень РФ (48 МЕ/мл), при этом содержание СРБ было ниже предыдущего значения (24 мг/л), антитела к ДНК не выявлены. Признаков активности ЦМВ-инфекции не наблюдалось. Больному был назначен плаквенил по 1 таблетке 2 раза в день, кетотифен по 1 таблетке в день (1 месяц), галавит 0,1 г в мышцу № 10, димефосфон по 1 ст. л. 3 раза в день, 1 месяц. Обострение было купировано в течение 7 дней. С декабря 2006 г. началось резкое ухудшение состояния, ежедневные высыпания, повышение температуры тела до 39 °С. Обратился в Центр только в феврале 2007 г., в лечебную программу был включен вобэнзим по 3 таблетке 3 раза в день 3 месяца. В течение месяца состояние улучшилось, высыпания прекратились, температура тела нормализовалась. После отмены вобэнзима в июне – вновь повышение температуры и высыпания ежедневные. При обследовании: СОЭ – 53 мм/ч, РФ – 192 МЕ/мл,

СРБ – норма, антитела к ДНК не обнаружены, отмечены признаки активности цитомегаловируса. Назначен де-лагил по 1 таблетке вечером, тиосульфат натрия 30 % в вену, капельно, № 10, изопринозин по 2 таблетки 3 раза в день, 10 дней каждого месяца, 3 месяца, лимфотранзит по ½ ч. л. 3 раза в день, 1 месяц. Состояние улучшилось, обострения были редкие. В 2010 году при обследовании в период обострения вновь выявлен лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания РФ, СРБ. Значительно увеличился титр антител IgG к ЦМВ (с 1:1600 до 1:3200), появились антитела класса IgM к ЦМВ. Назначен изопринозин по 2 т. 3 раза в день, 1 мес., мексидол по 1 т. 2 раза в день, 2 мес. Состояние улучшилось, титр IgG-антител к ЦМВ снизился до 1:1600, антитела класса IgM при повторном обследовании не выявлены. Состояние стабилизировалось, высыпания были редкими, температура тела – нормальной. При МРТ выявлены грыжи позвоночника. В 2012 г. обострения были редкими, преимущественно осенью, беспокоила боль в суставах и позвоночнике. Видимых изменений в области суставов не было. При обследовании обнаружено: IgM общ. – 7,1 г/л, СРБ – 13,4 мг/л, РФ – 4233 МЕ/мл, антинуклеарный фактор (АНФ) – отрицательный, уровень интерлейкина-4 и интерферона-гамма в пределах нормы, лейкоциты – $10,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 66 мм/ч, количество Т-лимфоцитов – 61 % (1745 кл/мкл), CD4+-лимфоцитов – 28 % (801 кл/мкл), CD8+-лимфоцитов – 29 % (829 кл/мкл), В-лимфоцитов – 21 % (723 кл/мкл), NK-клеток – 15 % (500 кл/мкл), иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – 0,9; уровень IgA – 4,9 г/л, IgM – 7,1 г/л, IgG – 10,0 г/л; НСТ-тест – 14 %, содержание ЦИК – 100 ед. В лечебной программе в течение последующих лет были следующие препараты: галавит, глутоксим, плаквенил, изопринозин, зинаксин, вобэнзим, кетотифен, эргоферон, пикамилон, димефосфон, тиосульфат натрия, л-карнитин+магний.

Полиморфность кожных высыпаний, появление высыпаний на фоне повышения температуры, отсутствие эффекта от жаропонижающих средств, несоответствие самочувствия больного выраженности основных симптомов, стойкий лейкоцитоз и повышение СОЭ, отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани, аллергической и онкологической патологии дали основание предполагать наличие у пациента аутовоспалительного процесса в виде аллергического субсепсиса Висслера. Мониторинг содержания антител к ЦМВ у пациента в течение многих лет показал периодическое увеличение титра антител IgG к ЦМВ в 4 и более раз, появление антител класса IgM, что клинически ассоциировалось с ухудшением состояния больного. Нарастание титра антител IgG к ЦМВ в большинстве случаев сочеталось с резким повышением содержания РФ в течение 1-2 месяцев после обострения. Возможно, что у данного пациента репликация вируса происходит в клетках кожи. При преимущественно IgG-типе обострения цитомегаловируса периодически может включаться компенсаторный механизм в виде повышенной продукции РФ-антител класса М к IgG к цитомегаловирусу с фиксацией образованного комплекса через Fc-фрагмент на клетках-мишенях и индукцией воспалительного ответа.

В 1943 г. швейцарский врач Н. Wissler [4] описал заболевание у детей, сопровождающееся кожными высыпаниями, интермиттирующей лихорадкой, летучими болями в суставах, лейкоцитозом, увеличением печени, селезенки, которое назвал “subsepsis hyperergica”. В 1946 г. врач G. Fanconi [4] представил более подробное описание этого заболевания и предложил называть его «подострый аллергический сепсис». В 2004 году P. Fietta был введен термин «Аутовоспалительные заболевания человека – HAIDS: синдром Висслера-Фанкони» для обозначения «гетерогенной группы редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непрогнозируемыми приступами воспаления и манифестирующихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин» [3]. Основным механизмом развития заболевания считается гиперактивирование естественного иммунитета с выраженной стимуляцией моноцитов и гранулоцитов, следствием чего является повышенная продукция интерлейкина-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 действует на терморегулирующие центры и стимулирует секрецию простагландина E2 (ПГЕ2). ИЛ-1 и ПГЕ2 вызывают увеличение внутриклеточной концентрации 3'5'-цАМФ, что сопровождается лихорадкой.

Диагностическими критериями заболевания являются [1-3]: полиморфная сыпь, возвратная высокая лихорадка, артралгии, стойкий лейкоцитоз. Особенности кожного синдрома: высыпания эритематозные, папулезные, скларитино-кореподобные, везикулезные, уртикарные, кольцевидные, геморрагические; положительный симптом Кебнера: появление или усиление сыпи при надавливании; сыпь появляется на фоне повышения температуры; не сопровождается зудом (иногда возникает зуд, но неэффективны антигистаминные препараты); редко появляется на лице; возможно развитие ангио-отеков, в том числе периорбитальных, локального припухания мягких тканей. Суставной синдром проявляется чаще в виде артралгий. Боли в крупных и / или мелких суставах имеют мигрирующий характер, могут быть кратковременными или длительными; усиливаются на фоне повышения температуры. Одномоментно боль возникает в небольшом числе суставов, не характерен полиартикулярный характер. Возможно появление миалгий. Часто встречается лимфаденопатия: могут увеличиваться лимфоузлы разных групп. Лимфоузлы обычно безболезненные, подвижные, неспаиваются с окружающей тканью, от 1 до 4 см. Возможно незначительное увеличение печени и селезенки. К редким проявлениям болезни относят: перикардит, плеврит, перитонит, миокардит, пневмонии, нейропатии, склерит, боль в яичках, сиалоаденит, психические нарушения. При исследовании крови у большинства пациентов отмечено стойкое увеличение СОЭ, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, анемия, увеличение СРБ, серомукоида, ЦИК, иммуноглобулинов, транзиторное увеличение уровня печеночных ферментов, отсутствие АНФ.

У большинства детей заболевание не прогрессирует и заканчивается выздоровлением [3]. У части пациентов развивается ювенильный ревматоидный артрит. Программа дифференциально-диагностического поиска

включает: инфекционные заболевания (иерсиниоз, туберкулез, малярия, гепатиты, листериоз, герпетические инфекции, корь, скарлатина, парвовирусная инфекция и др.); гематоонкологические процессы (лейкоз, лимфограулематоз, нейробластома и др.); периодическую болезнь («средиземноморская лихорадка»); системные васкулиты; лекарственную и пищевую аллергию; системные заболевания соединительной ткани. Причинно-значимая роль инфекции до сих пор не доказана. В большинстве случаев в крови выявлены в высоком титре антитела к разным возбудителям (парвовирусу B19, вирусу Эпштейна-Барр, ЦМВ, хламидиям и др.).

Лечение аутовоспалительных заболеваний является трудной задачей для врачей разного профиля [3]. Нестероидные, антигистаминные препараты, антибиотики обычно неэффективны. Основные симптомы в большинстве случаев купируются на фоне применения системных ГКС («пульс-терапия» метипредом в дозе 20-30 мг/кг на одно введение 3 дня с последующей поддерживающей терапией ГКС длительно или «мини-пульс-терапия» ГКС в дозе 200 мг в вену, без последующего приема ГКС внутрь). Возможно применение цитостатиков, иммуноглобулинов в вену в дозе 0,3-1,0 г/кг на курс, хинолиновых препаратов (эффективны в 50 % случаев).

Особенности описанного клинического случая: поздняя клиническая манифестация, периодическое значительное повышение содержания РФ и СРБ в крови, кратковременное увеличение содержания иммуноглобулинов класса М к ЦМВ, хороший клинический эффект противовирусной и иммуномодулирующей терапии в периоды обострения.

Выделение аллергического субсепсиса как отдельной нозологической формы до настоящего времени дискутируется. Не решен вопрос о роли инфекций в развитии болезни. На этапе дебюта болезни, особенно у взрослых, диагностика затруднена. Не разработаны прогностические маркеры и методы патогенетической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаева, Л. А. Субсепсис аллергический / Л. А. Исаева, И. Е. Шахбазов. – М. : Б. М. Э., 1985. – С. 335–336.
2. Казакова, Л. М. Клинико-параклиническая характеристика субсепсиса Висслера-Фанкони / Л. М. Казакова, Н. Ф. Коровченко // Педиатрия, 1985. – № 8. – С. 52–54.
3. Салушко, С. О. О так называемом первичном (идиопатическом) синдроме Висслера-Фанкони в практике педиатра-ревматолога / С. О. Салушко, Н. Н. Кузьмина // Педиатрическая ревматология, 2005. – № 6. – С. 73–78.
4. John, S. T. Recurrent fever in children / S. T. John, J. R. Gilsdorf // Pediatr. Inf. Dis., 2002. – N. 21. – P. 1071–1977.

Материал поступил в редакцию 12.04.16.

WISSLER-FANCONI SYNDROME IN ADULTS: CASE REPORT

T.V. Suzdaltseva¹, N.A. Suzdaltseva²

¹ Doctor of Medicine, Chief Doctor, ² Rheumatologist

Diagnostic and Treatment Center for Immunology and Allergology (Samara), Russia

Abstract. The article reports a case of Wissler-Fanconi allergic subsepsis syndrome manifesting as generalized erythematous papular eruption and painful major joints associated with body temperature rise. In the exacerbation phase, the signs of cytomegalovirus infection activation have been noted in the patient's record, which may indicate viral replication in skin cells leading to the deterioration in the patient's condition.

Keywords: Wissler-Fanconi syndrome, autoinflammatory process, cytomegalovirus infection.