

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

О ТАК НАЗЫВАЕМОМ ПЕРВИЧНОМ (ИДИОПАТИЧЕСКОМ) СИНДРОМЕ ВИССЛЕРА-ФАНКОНИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА - РЕВМАТОЛОГА

С.О.Салугина, Н.Н.Кузьмина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

В статье на основании литературных данных представлено описание первичного (идиопатического) синдрома Висслера-Фанкони (СВФ) у детей, а также дан анализ собственных наблюдений пациентов с СВФ, находившихся на стационарном лечении в детском отделении Института ревматологии РАМН с 1988 по 2002 гг.

Цель. Представить клинко-лабораторную характеристику, лечение и эволюцию заболевания у больных с первичным СВФ.

Материал и методы. 48 б-ных с СВФ в возрасте от 1,5 до 15 лет (ср. $8,3 \pm 3,8$ лет), 22 девочки, 26 мальчиков, с давностью заболевания от 3 нед. до 5,5 лет. Длительность наблюдения составила от 1 г до 15 лет.

Результаты. Клиническая картина включала лихорадку у 100% пациентов, полиморфную сыпь - у 95,8%, артралгии у 87,5% детей, артриты - 64,6%, миалгии - у 33,3%. У 40 пациентов были увеличены лимфоузлы, у 39 - печень (от 1 до 9 см), у 18 б-ных отмечалась транзиторная гиперферментемия. Размеры селезенки превышали норму у 21 ребенка. 8 б-ных жаловались на боли в животе, 6 - на боль в горле. Серозиты (перикардит, плеврит, стерильный перитонит) определялись у 31,3%. Изменения в крови были представлены лейкоцитозом у 93,8%, п/я сдвигом - у 79,2%. Повторные посевы крови на стерильность были отрицательными у всех 43 обследованных больных. 79,2% детей имели моноциклическое течение СВФ, полициклическое - 20,8%. Большинство получали антибиотики и НПВП без эффекта. ГК были назначены 89,6% больных и привели к полному регрессу клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей. БПВП использовались у 26 пациентов (16-метотрексат, 8- хинолиновые препараты, 2- азатиоприн). Длительность катамнестического наблюдения у 35 больных составила от 1 до 15 лет (половина из них наблюдались более 5 лет). На момент последнего визита ни у одного пациента не выявлялись какие-либо признаки заболевания. 19 чел. не получали лечения в течение длительного времени.

Вывод. Данный вариант СВФ у детей может рассматриваться как самостоятельное (идиопатическое) заболевание с благоприятным прогнозом, заканчивающееся полным выздоровлением.

Ключевые слова: идиопатический синдром Висслера-Фанкони, дифференциальная диагностика, лечение, исходы, ювенильный идиопатический артрит

Синдром Висслера -Фанкони (СВФ) представляет собой симптомокомплекс, включающий лихорадку, сыпь, артралгии или нестойкий артрит, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, сопровождающийся лейкоцитозом со сдвигом влево, увеличением СОЭ и анемией. Иногда имеют место серозиты (плеврит, перикардит, асептический перитонит). Это острое воспалительное состояние у детей, мало знакомое не только врачам общего профиля, но и педиатрам-ревматологам, к которым, в конечном итоге, обычно попадает пациент с такими симптомами. Нередко данное состояние трактуется как лихорадка неясного генеза, однако выходит за рамки последней. К ревматологу такой пациент попадает иногда лишь спустя недели, месяцы и более от дебюта болезни, пройдя нелегкий путь диагностики в отделениях различного профиля (инфекционных, соматических, неврологических и т.д.)

Термин СВФ был обозначен в литературе после того, как сначала Н.Wissler, а затем G. Fanconi впервые представили соответствующие описания.

В 1943 г швейцарский педиатр Н.Wissler охарактеризовал "subsepsis hyperergica" как хроническое септически-гиперергическое общее заболевание детей с кожными аллергическими изменениями, проявляющееся интермиттирующей лихорадкой с ознобами, летучими болями в суставах нередко с их припухлостью, кожными сыпями, подкожными узлами и припухлостью мягких тканей, миокардитом, перикардитом, увеличением лимфоузлов, иногда селезенки, лейкоцитозом со сдвигом влево. Болезнь наблюдалась преимущественно у детей раннего возраста [1,2,3]. Имеющиеся ранее в литературе описания данного состояния были единичными и не представляли его полной характеристики (Fykow, 1929; Nowak, 1942; E.Uhse, 1943).

В 1946 г G.Fanconi наблюдал детей, имеющих длительную интермиттирующую лихорадку и постоянно рецидивирующие сыпи различного характера, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, иногда - вовлечение сердца, увеличение лимфоузлов. Автор предполагал, что "...в основе заболевания лежит сравнительно легкая бактериальная диссеминация, которая не улавливается при посеве крови, но вызывает определенную аллергическую реакцию..." G.Fanconi назвал это состояние "подострый аллергический сепсис" и представил его описание в медицинской литературе [4,5]. Действительно, картина заболевания

по всем проявлениям напоминала септическое состояние, однако при этом не удавалось выделить из различных сред организма какого-либо возбудителя, и при этом полностью отсутствовал эффект от применения антибактериальных препаратов. В дальнейшем другими авторами данный феномен трактовался также как аллергический субсепсис, который "...является типичным для детского возраста ранним и не вполне дифференцированным коллагенозом, при котором на передний план выступают функциональные иммуно-аллергические нарушения. Аллергический характер не подлежит сомнению, однако реактивность выражена своеобразно и отличается от банальных аллергических феноменов..." (Б.Ц.Братанов, 1965). Другие ученые отмечали, что "у некоторых детей наряду с типичными формами (РА, СКВ и др.) наблюдаются недостаточно дифференцированные коллагенозы, при которых нет совокупности всех характерных симптомов" (А.И.Нестеров, Е.М.Тареев и др.). Некоторые авторы считали СВФ переходной эволютивной формой коллагеноза, дифференциальная диагностика которого представляет значительные трудности (Р.Л.Гамбург, 1963).

Учитывая заслуги Висслера и Фанкони в описании своеобразного симптомокомплекса у детей, данное заболевание получило название СВФ. В иностранной литературе употребляются также следующие термины: *subsepsis hyperergica*, *subsepsis allergica*, *pseudosepsis allergica*, *Wissler's allergic subsepsis*.

Публикаций, посвященных СВФ, немного. В ряде из них представление этого редкого синдрома сводится к описанию единичных наблюдений или к характеристике небольшого числа пациентов [6,7,8,9,10,11,12,13]. Согласно литературным данным, в 40-50е гг прошлого столетия СВФ диагностировался крайне редко. Так, например, за 20 лет в клинике Цюриха наблюдалось всего 18 детей. Однако по мере знакомства с данной патологией уже к 1958 г Н.Висслер имел в своем арсенале 57 случаев. Динамическое наблюдение за больными показало, что у 48 из них наступило полное выздоровление и лишь у 5 сформировался хронический полиартрит. 4 пациента умерли. Гистологическое исследование, проводимое при летальных исходах, выявляло аденопатию, пролиферацию ретикулоэндотелия с выраженной макрофагальной реакцией, свидетельствующую об иммунологической перестройке организма, картину генерализованного васкулита. Не удавалось обнаружить признаков какого-либо системного заболевания, гранулематозных изменений, а также септического процесса.

Единичные наблюдения СВФ были описаны в странах Европы - Чехословакии, ГДР, Франции, Италии, Болгарии, Германии, Польше и др. В англо-американской литературе СВФ не выделяли в самостоятельную форму, его до настоящего времени относят к хроническому ювенильному артриту.

Некоторые авторы утверждают, что для постановки диагноза СВФ достаточно 4х типичных признаков: полиморфная сыпь, возвратная высокая лихорадка, лейкоцитоз и артралгии [14].

В прежние годы считалось, что СВФ является прерогативой преимущественно раннего детского возраста, однако позднее было замечено, что заболевание может развиваться у детей в разные возрастные периоды (от 10 мес. до 12 лет) [8,12]. Описанный симптомокомплекс встречается также и у взрослых пациентов, однако большинством авторов он расценивается как болезнь Стилла у взрослых, хотя включает в себя абсолютно те же симптомы, которые описаны у детей при СВФ, и во многом сходен с ним по эволюции и прогнозу [15,16,17,18].

В настоящее время среди ревматологов широко обсуждается проблема нозологической принадлежности СВФ. Ряд авторов полагают, что СВФ является самостоятельным самоограничивающимся заболеванием с высокой вероятностью полного выздоровления [1,6]. Другие склонны считать данный симптомокомплекс лишь дебютом системной формы ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Катамнестическое наблюдение за подобными больными позволило выработать несколько подходов к трактовке диагноза СВФ. Поскольку СВФ характеризуется различными вариантами течения и неоднозначным исходом, условно можно выделить 3 его подгруппы: 1) первичный, названный нами идиопатическим, с исходом в выздоровление, 2) СВФ с формированием в последующем системной формы ЮИА, 3) вторичный, являющийся ревматической маской других заболе-

ваний. Наше сообщение посвящено описанию первичного СВФ.

До настоящего времени этиология СВФ, как и многих ревматических заболеваний, неизвестна. Картина болезни, как уже отмечалось, напоминает сепсис. Нередко СВФ рассматривается как особая форма последнего с трудно выявляемым возбудителем [1,19]. По мнению ряда исследователей, при синдроме аллергического субсепсиса следует думать о "...латентном и скудном бактериальном рассеивании при чрезмерной аллергической ответной реакции со стороны макроорганизма" [8]. В пользу этого свидетельствует интермиттирующая лихорадка, ознобы, лейкоцитоз со сдвигом влево, в отдельных наблюдениях обнаружение микроорганизмов в гемокультуре. Однако отсутствие у преобладающего большинства больных микробов в крови и других средах организма, как и пиемического очага и источника септицемии, резистентность к антибактериальной терапии, нередко массивной, с чередованием нескольких видов антибиотиков, положительный ответ на глюкокортикоиды (ГК) позволили с большой долей вероятности отвергнуть роль инфекционного возбудителя как непосредственной причины СВФ, но, тем не менее, обсуждать его триггерную функцию как своеобразного аллергена. В пользу этого свидетельствует нередкое наличие предшествующего инфекционного заболевания (грипп, ОРВИ, кишечная инфекция, обострение хронических очагов инфекции) перед развитием основных симптомов СВФ. В крови у этих детей иногда определяются повышенные титры антител к различным возбудителям (йерсиниям, хламидиям, микоплазме, уреаплазме, вирусам Эпштейн-Барр и энтеровирусам, краснухе, парвовирусу В19, ЦМВ и другим). Кроме микробной, обсуждается также пищевая, пылевая, лекарственная и др. сенсibilизация организма, приводящая к развитию СВФ [19]. Согласно наблюдениям ряда исследователей, при тщательном сборе анамнеза выясняется, что некоторые пациенты страдают поливалентной аллергией или имеют отягощенный аллергоанамнез у ближайших родственников. Авторы некоторых публикаций рассматривают эту патологию как одну из разновидностей лекарственной болезни [9,19], однако стандартные методы лечения аллергии оказываются малоэффективными. В литературе представлены наблюдения о нередком появлении симптомов СВФ без определенных причин и на фоне полного здоровья.

Что касается клинических проявлений, то, согласно литературным данным, одним из основных и обязательных симптомов заболевания является значительное повышение температуры тела. Лихорадка отмечается у всех детей с СВФ, носит гектический или интермиттирующий характер с размахами от 1 до 4°, с максимальным пиком в ночные и утренние часы. Иногда температура поднимается в другое время суток или остается постоянно высокой (рис.1), может персистировать от нескольких недель до нескольких месяцев, а нередко эпизоды лихорадки рецидивируют в течение нескольких лет [16]. 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 высокой температурной реакции самочувствие не страдает или отмечается лишь легкое недомогание.

Поражение кожи при СВФ является одним из кардинальных признаков и характеризуется выраженной полиморфностью. Сыпь может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, линейной формы с размером элементов от точечных до крупных, сливной, скарлатино- или кореподобной, уртикарной, редко аннулярной, эритематозной. Сыпь исчезает при надавливании, отмечается положительный симптом Кебнера (появление или усиление сыпи при механическом воздействии). Как правило, кожная симптоматика сопровождается активным периодом болезни, максимально проявляется на высоте лихорадки, не сопровождается зудом. Нередко кожные изменения напоминают аллергическую крапивницу, наблюдаются даже ангионевротические отеки [8], иногда дети жалуются на зуд, однако эффект от применения противоаллергических препаратов отсутствует. Описаны единичные случаи появления узловатой эритемы [8]. Редко

встречаются геморрагические элементы, которые имеют свои особенности: нет характерной стадийности процесса, высыпания быстро исчезают даже при отсутствии специфически направленной терапии. Тем не менее у этих детей необходимо искать гематологическую патологию. Места локализации кожных элементов могут быть самыми различными - туловище, конечности, реже лицо и слизистые оболочки, редко обнаруживается энантема. Сыпь полностью исчезает по мере стихания основных симптомов болезни, не оставляя следов на коже. Однако, если заболевание рецидивирует, она может держаться несколько месяцев. Иногда наблюдается периорбитальный отек и гиперемия век, что в совокупности с другими симптомами заставляет врачей исключать такое заболевание ревматического круга, как дерматомиозит. Встречаются также локальные припухлости мягких тканей.

Артралгии или артрит, развивающиеся у детей в острый период, являются поводом для обращения к ревматологу. Артралгии наблюдаются у большинства детей, встречаются чаще, чем артриты. Боли в суставах носят мигрирующий характер, различной интенсивности - от слабо выраженных до сильных, требующих применения анальгетических средств, могут быть кратковременными или сохраняться в течение длительного срока. Боли усиливаются при подъемах температуры, локализуются в разных суставах - коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, мелких суставах кистей, шейном отделе позвоночника и др. Артриты отмечаются реже, иногда сопровождаются выраженными экссудативными проявлениями, однако они кратковременны, быстро купируются на фоне адекватного лечения, не оставляя после себя каких-либо деформаций или нарушения функции суставов. Число вовлеченных суставов ограничено, суставной синдром, как правило, не носит характера полиартикулярного. Могут отмечаться миалгии различной локализации, есть наблюдения, свидетельствующие о развитии наряду с болями выраженной мышечной слабости.

При СВФ в процесс вовлекаются органы ретикуло-эндотелиальной системы. Определяется увеличение лимфоузлов различных групп: шейных, подчелюстных, подмышечных, паховых, кубитальных, вплоть до внутрибрюшных, которые выявляются при УЗ исследовании и достигают размеров 1-4 см. Лимфоузлы безболезненные, эластичны, не спаяны с окружающими тканями. В ряде наблюдений значительное увеличение размеров лимфоузлов служило причиной для проведения биопсии с целью исключения лимфопролиферативного заболевания. Гепатолиенальный синдром представлен увеличением печени от небольшой размер до значительной гепатомегалии (4-6 см и более из-под края реберной дуги), иногда сопровождающейся ее

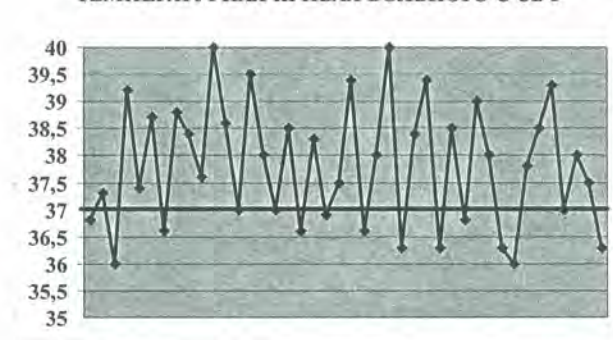
моний, неврологических проявлений (парестезии, тремор конечностей, парез лицевого нерва и др.) и психических нарушений (чувство страха, ощущение приближения приступов, эйфория, нарушение сна, депрессия, расстройство внимания и памяти) [7,8]. К другим достаточно редким симптомам, встречающимся при СВФ, можно отнести конъюнктивит, склерит, боль в горле, боль в яичках, отек мошонки, сиаденит, оссалгии. В острый период выражены общие симптомы интоксикации, может развиваться похудание.

Основными лабораторными признаками СВФ являются нарастающая анемия (ниже 100 г/л), увеличение СОЭ до 50-70 мм/час, лейкоцитоз до 40-50 тыс. с палочкоядерным сдвигом до 20% и более и появлением юных клеток. Отмечаются также общевоспалительные гематологические реакции в виде повышения уровня серомукоида, СРБ, ЦИК, иммуноглобулинов. Обнаружение АНФ и РФ нехарактерно. Могут определяться нерезко выраженные изменения в мочевом осадке, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов.

Несомненный интерес представляют работы, касающиеся изучения генетической предрасположенности больных с СВФ. Так, согласно данным Е.С. Жолобовой, у пациентов с СВФ выявляется высокая частота гомозиготности по DR антигенам (50%), являющаяся особенностью этого заболевания. Однако автором обнаружены некоторые общие маркеры среди антигенов гистосовместимости I класса (HLA A10, B14, B16, B27) и II класса (DRB1-11) как у больных с системной формой ЮИА, имеющего в дебюте СВФ, так и при СВФ, который в дальнейшем не трансформировался в ЮИА. В то же время ассоциации с DRB1-08 и DRB1-09, характерные для ЮИА, у больных с СВФ не выявлены. Полученные данные дали основание автору говорить о родственности, но не тождественности СВФ и системного варианта ЮИА, дебютирующего с СВФ [20].

Как показывает опыт, истинный или первичный СВФ не относится к числу хронических заболеваний. В большинстве случаев вся симптоматика ограничивается однократным эпизодом, и ребенок полностью выздоравливает. Однако течение СВФ вариативно, симптомы заболевания могут периодически появляться на протяжении ряда лет и даже во взрослом состоянии с интервалами между приступами от нескольких месяцев и даже лет до более значительных промежутков (10 и более лет). Описывают следующие варианты течения заболевания: 1) моноциклическое, 2) полициклическое с повторением системных признаков без формирования стойкого суставного синдрома, 3) моноциклическое или полициклическое с формированием хронического суставного синдрома в дальнейшем [21]. На наш взгляд, последний вариант представляет собой не что иное, как системную

Рисунок 1
ТЕМПЕРАТУРНАЯ КРИВАЯ БОЛЬНОГО С СВФ

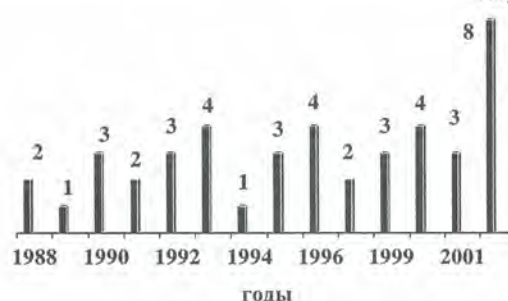


болезненностью. Размеры селезенки увеличиваются реже (до 1-4 см), по некоторым данным спленомегалия наблюдается в исключительных случаях [4].

У ряда детей отмечается вовлечение серозных оболочек с развитием перикардита, плеврита, асептического перитонита, проявления которого умеренные или выраженные, иногда возникают приступообразные боли в животе.

При СВФ внутренние органы практически не поражаются. Описаны лишь единичные случаи развития миокардита, пнев-

Рисунок 2



форму ЮИА. Такая вариативность течения и прогноза заболевания привела к разной трактовке болезни. Одни авторы считают СВФ отдельным самостоятельным заболеванием с благоприятным прогнозом [1,6], другие относят его к дебюту системной формы ЮИА, наиболее серьезного в прогностическом отношении варианта артрита [22]. Отличить последнюю от СВФ на первых этапах наблюдения крайне трудно. Особенностью системной формы ЮИА, имеющего в дебюте СВФ, следует считать формирование более стойкого артрита, нередко приводящего к инвалидизации вследствие поражения опорно-двигательного аппарата, а также неуклонное прогрессирование заболевания и

торпидность к лечению. Самым грозным осложнением этого варианта ЮИА является амилоидоз внутренних органов, прежде всего почек.

Верификация СВФ представляет определенные трудности. СВФ является диагнозом исключения. Диагностический поиск проводится под флагом лихорадки неясного генеза и приводит к использованию разнообразных диагностических процедур: тестирование сред организма на различные инфекционные агенты, бактериологическое исследование крови, повторные биопсии костного мозга, лимфоузлов, рентгенологические исследования. Такая тактика оправдана, поскольку нередки случаи, когда СВФ оказывается лишь проявлением или ревматической маской других заболеваний. К числу таких состояний следует отнести: сепсис, инфекционные процессы различной этиологии (кишечные, вирусные, хламидийные и др.). Так, например, проявления генерализованной йерсиниозной инфекции могут быть идентичны картине СВФ [23]. В этом случае довольно эффективными является лечение антибиотиками (левомецитин, кефзол, гентамицин и др.), в то время как при СВФ последние не оказывают положительного воздействия. Гематоонкологический процесс и солидные опухоли: лейкоз, лимфогранулематоз, нейробластома, PNET-группа примитивных нейроэктодермальных опухолей, злокачественная фиброгистиоцитома и др. новообразования также могут сопровождаться общесистемными реакциями организма [24,25]. Необходимо также исключать туберкулезную инфекцию, лекарственную аллергию. Нередко дифференциальную диагностику приходится проводить и с болезнями ревматического круга, такими как системная форма ЮИА, СКВ, дерматомиозит, системные васкулиты (болезнь Кавасаки, геморрагический васкулит). Отдельные исследователи проводят аналогию СВФ со средиземноморской лихорадкой или периодической болезнью, учитывая периодичность приступов в течение длительного времени [8,16].

В литературе имеется описание ряда редких заболеваний, характеризующихся периодическим лихорадочным синдромом и напоминающих СВФ [26].

Основные принципы терапии СВФ у детей сводятся к купированию острых проявлений. Опыт показывает, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и жаропонижающих средств, как правило, не приводит к купированию симптомов, а только лишь к некоторому облегчению состояния и недолговременному снижению температуры. Противовоспалительные препараты, как и антибиотики, не оказывают положительного воздействия, несмотря на большой спектр и длительность применения последних. Самыми эффективными до настоящего времени остаются ГК, способы применения которых различны. В последние годы широко используется проведение внутривенной пульс-терапии метипредом в дозе 20-30 мг/кг на одно введение в виде 3х ежедневных процедур с добавлением, как правило, циклофосфана во вторую капельницу (0,4г/кг). В последующем ГК назначаются внутрь в дозе 0,5-0,7 мг/кг обычно на длительный срок. Без проведения пульс-терапии доза назначаемых *per os* ГК составляет 1 мг/кг и при отсутствии эффекта может достигать 1,5 мг/кг/сут. В некоторых случаях проводятся повторные сеансы "мини-пульс" терапии (250мг метипреда в/в) без последующего назначения ГК внутрь. Однако эта тактика не всегда себя оправдывает, и возникает необходимость подключения системной гормональной терапии *per os*. Длительность приема ГК определяется состоянием пациента, снижение дозы осуществляется постепенно на протяжении нескольких месяцев, иногда период отмены длится год и более. Примечательно, что на фоне ГК терапии параллельно с купированием основных клинических проявлений отмечается медленное снижение титров антител к инфекциям, которые бывают повышенными в острый период болезни. Применяется также иммуноглобулинотерапия в дозе 0,3-1,0 г/кг на курс, приводящая, по некоторым данным, к полной клинико-лабораторной ремиссии [20]. Необходимость назначения цитостатической терапии диктуется состоянием ребенка в процессе наблюдения или выраженностью таких симптомов, как артриты, длительно сохраняющаяся сыпь. В качестве базисного препарата в настоящее время чаще всего используется метотрексат в обычных дозировках (10 мг/м² / нед.).

Детское отделение Института ревматологии РАМН располагает многолетними наблюдениями за больными, страдающими СВФ. На протяжении периода с 1965 по 1988 гг СВФ, как правило, являлся дебютом ЮИА. Большинство этих пациентов в дальнейшем имели тяжелое прогрессирующее течение патологического процесса, приводящее к инвалидизации и даже летальному исходу. Начиная с 80-х гг ситуация и взгляды ревматологов на указанное заболевание изменились. Все чаще стали встречаться дети с характерными проявлениями СВФ и благоприятным прогнозом и исходом. В данном сообщении мы приводим сведения о 48 пациентах с первичным (идиопатическим) СВФ, которые находились на стационарном лечении с 1988 по 2002 гг. Ни у одного из них диагноз при длительном катамнестическом наблюдении изменен не был. Среди всех первичных больных, поступивших в отделение, эти пациенты составили 1,4%. В среднем за указанный период через стационар проходило 2-4 ребенка в год с диагнозом СВФ, однако в 2002 г их число выросло до 8 (рис. 2). Возраст детей варьировал от 1,5 до 15 лет (ср. $8,3 \pm 3,8$ лет), среди них 22 девочки, 26 мальчиков. Давность заболевания колебалась от 3 нед. до 5,5 лет. У 45,8 % выявлялась отягощенность аллергологического анамнеза, у 22,9% родственники страдали различными ревматическими заболеваниями. В качестве триггерных факторов перед началом заболевания выступали ОРВИ, ангина, кишечные проявления, психические травмы, вакцинация и отдых в жарких странах. Большинство детей заболели в возрасте до 10 лет (79,2%). Клиническая картина включала лихорадку у 100% пациентов, полиморфную сыпь - у 95,8%. Артралгии отмечались у 87,5% детей, нестойкие летучие артриты - 64,6%, миалгии - 33,3%. У 40 пациентов были увеличены лимфоузлы, у 39 - печень, у 18 отмечалось транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. Размеры селезенки превышали норму у 21 ребенка. 8 больных жаловались на боли в животе, 6 - на боли в горле. Глазные симптомы в виде конъюнктивита и склерита имелись у 8, периорбитальный отек и эритема - у 8, стоматит - у 5, локальное припухание мягких тканей у 2, диффузный отек кистей - у 2. Единичные больные отмечали боли в яичках, отек мошонки, сиаденит, оссалгии, энантему, некоторые дети ощущали приближение приступов болезни. Серозиты (перикардит, плеврит, стерильный перитонит по данным специальных обследований) определялись у 31,3%. Изменения в крови были представлены лейкоцитозом у 93,8%, п/я сдвигом - у 79,2%. Повторные посевы крови на стерильность были выполнены у 43 больных, у всех с отрицательным результатом. В процессе проведения дифференциального диагноза различные инфекционные процессы были исключены у 89,6% больных, остальные не обследовались. У половины пациентов проводились диагностические процедуры (биопсия лимфоузлов, стерильная пункция, трепанобиопсия и др.) для исключения гематоонкологических заболеваний, наличие которых не подтвердилось. 79,2% детей имели моноциклическое течение СВФ, то есть эпизод болезни в последующем не повторялся, 20,8% - полициклическое. Интервалы между приступами составляли от 3 до 5 лет. Большинство детей (91,7%) получали антибиотики и НПВП, которые не оказывали влияния на течение болезни. У большей части больных (44 чел.) при проведении лечебных мероприятий не удалось обойтись без назначения ГК, что привело к полному регрессу клинических проявлений и нормализации лабораторных показателей. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) использовались у 26 пациентов (16-метотрексат, 8-хинолиновые препараты, 2-азатиоприн), у 7 детей в лечебный комплекс входили внутривенные инфузии иммуноглобулина. Длительность катамнестического наблюдения у 35 пациентов составила от 1 до 15 лет (половина из них наблюдались более 5 лет). На момент последнего визита ни у одного пациента не выявлялись какие-либо признаки заболевания за исключением одной пациентки, у которой спустя 11,5 лет от начала болезни отмечалось значительное ограничение открывания рта, обусловленное выраженным артрозом височно-нижнечелюстных суставов. 19 человек не получали лечения, длительность наблюдения практически у всех составила более 5 лет, а у 9 человек - свыше 10 лет. Оставшиеся 16 пациентов получали минимальную поддерживающую дозу ГК или БПВП, и зачастую лишь боюсь пациента или врача повторения ранее имевшейся симптоматики

заставляла их продолжать терапию.

Следующий пример демонстрирует течение СВФ как первичного (идиопатического) заболевания с благоприятным прогнозом и отсутствием клинической и лабораторной симптоматики на протяжении длительного периода времени.

Больной Б.Д. 1987 г.р. (6,5 лет), поступил в детское отделение ИР 22.12.1993 г. Из анамнеза известно, что в конце ноября 1993г после ОРВИ появились лихорадка до 39°, практически не реагирующая на жаропонижающие средства, сыпь, напоминающая аллергическую, боли в левом тазобедренном, левом плечевом суставах, абдоминальный синдром. Был госпитализирован по месту жительства, во время обследования выявлены увеличение печени до 7см, селезенки до 2см, расширение границ сердца. В анализах крови: Нв-97 г/л, лейкоциты-19,8 тыс., п/яд - 18%, СОЭ-61 мм/час; серомукоид-1,3 ед. (норма до 0,27), СРБ - 10 мг% (норма до 1мг%), умеренная протеинурия - 0,132 г/л в разовой порции мочи. Дифференциальный диагноз проводился между токсикосептическим состоянием и инфекционно-аллергическим миокардитом. Дополнительные обследования: тестирование крови, мочи и ликвора на стерильность, исключены различные инфекционные состояния (йерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез и др.), туберкулез; неврологическая патология. На рентгенограммах грудной клетки - наличие небольшого количества жидкости в плевральных синусах, плевро-перикардальные спайки. Назначенная массивная антибактериальная

терапия, включавшая различные группы антибиотиков (ампициллин, гентамицин, цефазолин, фортум, левомицетин и др.), положительного воздействия на патологический процесс не оказала. Применение парентеральных ГК и последующее их назначение внутрь в дозе 1,2мг/кг (25 мг/сут) привело к быстрому купированию лихорадки, улучшению самочувствия ребенка, исчезли артралгии, гепатолиенальный синдром, уменьшились размеры лимфоузлов, нормализовались лабораторные показатели. Учитывая тяжесть состояния, в качестве базисного лечения был подключен азатиоприн (имуран)-1,5 мг/кг/сут. Дальнейшее наблюдение за мальчиком показало отсутствие рецидивов заболевания, в связи с чем в ближайшие 1,5 г от начала лечения были отменены ГК и имуран. Полная ремиссия заболевания к настоящему времени составляет 12 лет. Мальчик практически здоров.

Обобщение литературных данных и собственного опыта позволяет констатировать, что СВФ - это очерченный симптомокомплекс, который развивается у детей и встречается в практике педиатра-ревматолога. Диагноз СВФ может быть верифицирован после проведения широкого спектра диагностических мероприятий с целью исключения других заболеваний ревматического и неревматического круга. Таким образом, СВФ у части пациентов следует рассматривать как самостоятельное, первичное (идиопатическое) заболевание, заканчивающееся полным выздоровлением.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаева Л.А., Шахбазян И.Е. Субсепсис аллергический. Б.М.Э., изд.3. М., 1985, 24, 335-336.
- Лазовских И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. 2е изд. М., 1981, 376.
- Попеску О. Синдромы в педиатрии. Бухарест, 1977, 463.
- Рук. по детским болезням. М., 1960, 347.
- Wissler H. Subsepsis allergica. *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk.*, 1965, 23, 202-220.
- Алекперов М.А., Агасиева Н.Э., Кулиев Ф.А. и др. Случай синдрома аллергического субсепсиса Висслера-Фанкони. *Клинич. мед.*, 1990, 7, 108-109.
- Балабан В.Г., Войтенко В.П. Аллергический субсепсис Висслера-Фанкони. *Вопр. охр. мат. дет.*, 1965, 10, 11, 52-56.
- Братанов Б.Ц. Subsepsis allergica в детском возрасте. *Совр. пробл. физиол. и патол. детского возраста*. Под ред. Ю.Ф. Домбровской. М., 1965, 260.
- Шайков А.В. Субсепсис Висслера-Фанкони. Конспект практического врача. *Мед. газета*, 1988, вып.8 (216), 34, 3.
- Гамбург Р.Л. К дифференциальной диагностике между ревматизмом и аллергическим субсепсисом (болезнь Висслера-Фанкони). *Вопр. сер. серд.-сосуд. патол.*, М., 1963, 170.
- Шаган Б.Ф., Афанасенко И.П. Аллергический субсепсис Висслера-Фанкони и коллагеновые заболевания. *Вопр. охр. мат. дет.*, 1971, 16, 11, 88-89.
- Казакова Л.М., Коровченко Н.Ф., Каркашина Н.С. и др. Клинико-параклиническая характеристика субсепсиса Висслера-Фанкони. *Педиатрия*, 1985, 8, 52-54.
- Зайцева Г.И., Савелова Е.М. Об аллергическом субсепсисе Висслера. *Педиатрия*, 1962, 5, 28.
- Fink-Puches R., Smolle J., Kerl H. Wissler's allergic subsepsis. *Hautarzt.*, 1994, 45(2), 80-83.
- Bywaters E.L. Still's disease in the adult. *Ann. Rheum. Dis.*, 1971, 30, 121-132.
- Winckelmann G., Lutke A., Lohner J. Recurrent fever of unknown etiology lasting more than 6 months. Report on 85 patients. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1982, 107 (26), 1003-1007.
- Geisz J., Franzen C., Gekle D. Familial subsepsis allergica - a systemic form of chronic juvenile arthritis. *Helv. Paediatr. Acta*, 1981, 36(2), 159-164.
- Ratzmann K.P., Finke E.J., Kraatz G. et al. A farther case of Wissler's allergic subsepticemia in an adult. *Z. Gesamte Inn. Med.*, 1975, 30(14), 477-482.
- Булахова Е.К., Агафонова И.А. Аллергический субсепсис Висслера как проявление лекарственной аллергии. *Тер. архив.*, 1992, 64, 3, 146-148.
- Жолобова Е.С. Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов. Автореф. дисс. дмн, М., 2005.
- Talesnik E., Leissner M. Juvenile systemic rheumatoid arthritis and adult - onset Still's disease: comparison of clinical course. *Rev. Med. Chil.*, 1992, 120(6), 638-643.
- Яковлева А.А., Рошаль Н.И. О синдроме Висслера-Фанкони и его связи с инфекционным неспецифическим (ревматоидным) полиартритом. *Сов. мед.*, 1964, 2, 79-82.
- Маткаримов Б.Д., Бабаходжаев С.Н. О генерализованной форме псевдотуберкулеза. *Клинич. мед.*, 1993, 71, 1, 37-38.
- Nowak T. The Wissler-Fanconi's syndrome (subsepsis allergica) erroneously diagnosed in a 45 years old female first as "sepsis cryptogenes", then as "pancreatitis purulenta suspecta" and finally as "lymphogranulomatosis maligna". *Folia Clin. Int. (Barc.)*, 1974, 24(12), 856-866.
- Sporkmann K.H., Eickhoff R., Dominick H.C. Subsepsis allergica in patient with type I polyglandular autoimmune syndrome. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1990, 138(9), 619-622.
- John C., Gilsdorf J.R. Recurrent fever in children. *Pediatr. Inf. Dis.*, 2002, 21, 11, 1071-1077.

Поступила 6.06.05

*Abstract**S.O. Salugina, N.N. Kuzmina***About the so-called primary (idiopathic) Wissler-Fanconi syndrome in the practice of podiatrist-rheumatologist
Tribune of rheumatologist****Objective.** To describe clinical and laboratory characteristics, treatment and evolution of primary Wissler-Fanconi syndrome (WFS).**Material and methods.** 48 pts with WFS (22 girls, 26 boys with disease duration from 3 weeks to 5,5 years) aged 1,5 to 15 years (mean $8,3 \pm 3,8$) were included. They were followed up during 1-15 years.**Results.** 100% of pts had fever, 95,8 - polymorphous rash, 87,5% - arthralgia, 64,6% - arthritis, 33,3% - myalgia. Lymph nodes were increased in 40 pts, liver - in 39 pts (by 1-9 cm). 18 pts showed transient elevation of serum enzyme level. Spleen size exceeded normal value in 21 pts. 8 pts complained of stomach pain 6 - of sore throat. Pericarditis, pleurisy or aseptic peritonitis were revealed in 31,3%. Blood changes consisted of leucocytosis (93,7%) and stab neutrophils increase (79,2%). Repeated blood cultures were negative in 43 pts. 79,2% of pts had monocyclic, 20,8% - polycyclic course of WFS. Most children received antibiotics and NSAIDs without effect. GC were prescribed to 89,6% of pts and provided complete normalization of clinical and laboratory indices. DMARDs were used in 26 pts (methotrexate in 16, quinolines in 8, azathioprine - in 2). 35 pts were followed up during 1-15 years (half of them - more than 5 years). At the last visit all of them had no signs of the disease. 19 of them had not received treatment during long time.**Conclusion.** This variant of WFS in children can be considered as essential (idiopathic) disease with favorable prognosis and complete recovery.**Key words:** *idiopathic Wissler-Fanconi syndrome, differential diagnosis, treatment, outcome, juvenile idiopathic arthritis*