

Случай болезни Висслера–Фанкони, осложненный амилоидозом почек с развитием терминальной почечной недостаточности

**В.Ю. Шило¹, Н.И. Реброва², А.Б. Тареева², Т.В. Бондаренко²,
С.Н. Наталичева², Л.П. Зацепа², Т.В. Козлова³, В.К. Великов³**

¹ Центр Диализа при 20-й ГКБ,

² городская клиническая больница № 20,

³ Филиал кафедры госпитальной терапии № 1 ММА им. И.М. Сеченова, Москва

A case of Wissler–Fanconi allergic subsepsis syndrome, resulting in renal amyloidosis and ESRD

**V.Y. Shilo, N.I. Rebrova, A.B. Tareeva, T.V. Bondarenko,
S.N. Natalicheva, L.P. Zatcepa, T.V. Kozlova, V.K. Velikov**

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, синдром Висслера–Фанкони, хронический амилоидоз.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из основных заболеваний, приводящих к вторичному амилоидозу [2]. Выделяют несколько форм ЮРА: преимущественно суставную и суставно-висцеральную или системную. Системная форма также имеет несколько вариантов: синдром Стилла и синдром Висслера–Фанкони [2, 3].

Синдром Висслера–Фанкони (синонимы: хронический сепсис, аллергический сепсис) относится к сравнительно редко встречающимся заболеваниям [1]. Данный вариант ЮРА отличается высокая – до 40 °С – лихорадка в утренние часы или в вечернее время, сопровождающаяся вначале резким ознобом, а при падении температуры – проливными потоми. Лихорадка упорная, может продолжаться от 2–3 недель до 3 месяцев, у некоторых больных может наблюдаться возвратный тип лихорадки, когда от нескольких дней до нескольких недель температура сохраняется нормальной [4]. Типична также полиморфная сыпь, но она может появляться только в часы максимального подъема температуры и исчезать при ее снижении [5]. Часто встречается поражение сердца (миокардит, перикардит) и легких (пневмонит). Характерен и суставной синдром, который долгое время проявляется только артралгиями. Иногда наблюдаются небольшие и нестойкие экссудативные явления и генерализованный васкулит. Достаточно редко возникает лимфаденопатия, в этом случае лимфатические узлы плотные, безболезненные, подвижные, могут быть величиной до мелкого ореха или вишни. Возможно увеличение печени и селезенки. Из лабораторных показателей характерен высокий нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, резкое увеличение

СОЭ. В активной фазе у большинства больных выявляется нормохромная анемия, не связанная с гемолизом. Ревматоидный фактор (РФ) в крови не определяется. Характерно повышение серомукоида, С-реактивного белка, α_2 - и γ -глобулинов, трансаминаз, щелочной фосфатазы. В отличие от синдрома Стилла при синдроме Висслера–Фанкони обычно не наблюдается видимых суставных изменений.

Принято считать, что синдром Висслера–Фанкони имеет сравнительно благоприятный прогноз, и в большем проценте случаев данного заболевания наблюдается полное выздоровление. Иногда все же болезнь имеет прогрессирующее течение, характерное для типичного ювенильного ревматоидного артрита. Описано несколько случаев развития вторичного амилоидоза с преимущественным поражением почек при многолетнем рецидивирующем течении именно синдрома Висслера–Фанкони.

Приведем клинический пример, характеризующий как трудности диагностики, так и подходы к лечению синдрома Висслера–Фанкони, осложненного развитием вторичного амилоидоза почек.

Пациентка К., 1972 года рождения, наблюдается и получает лечение в Центре диализа с декабря 1999 г. по настоящее время, неоднократно госпитализировалась в отделение нефрологии 20 ГКБ. Поводом для госпитализации, как правило, являются жалобы на повышение температуры тела до 38,0–39,0 °С, наличие приступообразных болей умеренной интенсивности в животе без четкой локализации, возникновение которых по времени совпадает с началом лихорадки, а также боли в симметричных суставах верхних и/или нижних конечностей, позвоночнике.

В анамнезе – на первом году жизни (сентябрь 1972 года) после перенесенного фурункулеза ягодицы было отмечено повышение температуры тела до 40,0 °С. Была госпитализирована в ревматологическое отделение в тяжелом состоянии, при обследовании выявлена гипохромная анемия: лейкоцитоз до $20,1 \times 10^9/\text{л}$; увеличение СОЭ до 47 мм/ч. При посеве крови выявлен стафилококк, грамотрицательная палочка. Анализ мочи без патологических изменений. Проводилось лечение (антибиотикотерапия – оксациллин, ампициллин; НПВС, витаминотерапия) с положительной динамикой.

В феврале 1975 года повторно после фурункула ягодицы были отмечены подъемы температуры до 40–40,5 °С без четкой периодичности, сопровождавшиеся акроцианозом, резким ухудшением состояния. При госпитализации отмечалась резкая бледность кожи и слизистых, акроцианоз, увеличение печени (+2 см). При обследовании: гипохромная анемия Hb – 55 г/л; ускорение СОЭ до 46 мм/ч. Анализ мочи – в норме. Посев крови на стерильность – вновь выделен стафилококк. Рентгенография органов грудной клетки, обеих кистей патологии не выявила. Проводилась антибиотикотерапия (ампициллин, оксациллин). Ввиду подозрения на субсепсис Висслера–Фанкони (при отсутствии суставного синдрома и сыпи) к терапии был добавлен преднизолон в максимальной дозе 1 мг/кг (15 мг) в сутки в течение 4 дней. Затем – постепенное снижение по $\frac{1}{4}$ т. каждые 3 дня. На фоне терапии преднизолоном была отмечена нормализация температуры, улучшение общего самочувствия. Была выписана с рекомендациями продолжить антибактериальную терапию до 6–8 недель со сменой антибиотиков (олететрин, далее эритромицин), снижать дозу преднизолона по схеме до полной отмены, продолжить лечение анемии.

В октябре 1975 года – очередная госпитализация, связанная с повышением температуры тела до 40 °С, сопровождающейся появлением мелкоточечной бледно-розовой сыпи на коже. При обследовании: Hb – 68 г/л; лейкоциты – $14,6 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ – 57 мм/ч. Трехкратный посев крови на стерильность роста не дал. Анализ мочи – без патологических изменений. Вновь терапия антибактериальными препаратами (оксациллин, пенициллин, метициллин, фуразолидон) в сочетании с преднизолоном (доза 15 мг/сут). Также был проведен курс лечения стафилококковым анатоксином по схеме, 2 раза введена антистафилококковая плазма, 2 раза – переливание крови. Было отмечено, что улучшение состояния наступило только после назначения гормонотерапии.

В марте – июне 1976 года вновь находилась на стационарном лечении в связи с ухудшением общего состояния после перенесенной ангины, ОРЗ, когда был отмечен подъем температуры до 40 °С, с размахами в 1,5–2 °С, выраженными ознобами. При обследовании: Hb – 65 г/л, лейкоциты – $18,9 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ – 74 мм/ч. Посев крови на стерильность – роста нет. Анализ мочи: в норме. Диагноз сформулирован как субсепсис Висслера–Фанкони. Проводилось лечение оксациллином, эритромицином, олеандомицином, преднизолоном из расчета 1,5 мг/кг – 25 мг – в течение 3 недель с постепенным снижением дозы до 2,5 мг, а также, учитывая рецидивирующее течение заболевания, в терапию был подключен далагил по $\frac{1}{3}$ таблетки на ночь, через месяц по $\frac{1}{2}$ таблетки на ночь, еще через месяц – отмена препарата.

В дальнейшем неоднократно на протяжении более 10 лет (1 раз в 3–6 месяцев) отмечались эпизоды лихорадки до 39–40 °С, иногда сопровождавшиеся болями в животе умеренной интенсивности без четкой локализации, иногда – болями в коленных суставах. В анализах – анемия (60 г/л), ускорение СОЭ до 70 мм/ч, редко – следовая протеинурия. Подобные

эпизоды обострения заболевания купировались применением препаратов НПВС, далагила в сочетании с антибактериальными препаратами.

В январе 1990 г. была госпитализирована с жалобами на ноющие боли в поясничной области, а также на боли в коленных суставах. При обследовании: Hb – 130 г/л; лейкоциты – $7,2 \times 10^9/\text{л}$; п/я – 4; с/я – 36; э – 3; л – 48; м – 9; СОЭ – 45–30–50 мм/ч, протеинурия (0,33‰ в разовой порции; суточная потеря белка – 1,435 г). Была консультирована нефрологом 1 ММИ им. И.М. Сеченова: диагностирован хронический нефрит латентного течения. Рекомендована терапия: плаквенил, курантил.

С 1990 по 1995 год госпитализаций не было. Пациентка отмечала периодически возникающие боли в пояснице, отеки нижних конечностей. При нарастании отеков принимала триампур либо фуросемид (в среднем 1 раз в неделю).

В январе–марте 1996 г. обследовалась в 1 нефрологическом отделении ГКБ № 52. В анализах: Hb – 105 г/л; лейкоциты – $9,3 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ 19 мм/ч, общий белок – 61 г/л; альбумин – 52% = 32 г/л; глобулины: α_1 – 3,6%; α_2 – 14,4 %; β – 13,7%; γ – 10,5%; креатинин – 80 мкмоль/л; мочевина – 8,4 ммоль/л. Анализ мочи: отн. плотность 1008–1016; белок 1,7–3,14‰; лейкоциты 6–9 в п/з; эритроциты – единичные. Диагноз: хронический гломерулонефрит нефротического типа с сохранной функцией почек. Была начата терапия преднизолоном – 60 мг в сутки – без эффекта и с плохой переносимостью (нарастание отеков, боли в суставах), после чего препарат был отменен.

В апреле–мае 1996 г. обследовалась в клинике терапии и профзаболеваний им. Тареева. В анализах: Hb – 116 г/л; тромбоциты – $600 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты – $7,8 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ – 70 мм/ч. Клинический анализ мочи: отн. плотность – 1010; белок – 9,0–3,3‰. Суточная потеря белка 6,6–5,6 г/сут. Биохимический анализ крови: креатинин – 120 мкмоль/л; калий – 6,1; натрий – 139; общий белок – 44 г/л; альбумин – 18 г/л; белковые фракции: альб. – 20,8%; α_1 – 4,2%; α_2 – 50,3%; β – 14,5%; γ – 10,3%; ЩФ – 172 ед./л. Проба Реберга: фильтрация – 41 мл/мин; реабсорбция – 98,1 мл/мин.; экскреция мочевой кислоты – 539 мг/сут. Антинуклеарный фактор – отрицателен, антитела к ДНК 1,1. Иммуноглобулины: А – 170, М – 136, G – 280, комплемент – 19,0, СРБ – положит. Криоглобулины – не обнаружены. LE-клетки – не обнаружены. При УЗИ почки нормальных размеров, в проекции ЧЛС верхнего сегмента правой почки выявлена эхоплотная эхоструктура 5 мм, без УЗ-тени. Проведена биопсия почки: в строме коркового и мозговых слоев и в клубочках почек массивные отложения амилоида, отложение амилоида в стенках внегломерулярных сосудов, склероз стромы, атрофия канальцев, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Был рекомендован прием далагила 250 мг/сут, допегита 50 мг/сут.

На фоне данной терапии самочувствие пациентки оставалось стабильным до января 1997 года. В проведенных за этот период биохимических анализах крови показатели стабильны, функция почек сохранна. В январе 1997 г. после венопункции возник плотный отек левого предплечья, миалгии, повышение температуры тела. Состояние было расценено как тромбоз флeбит, по поводу которого пациентка в течение 5 дней получала гентамицин в инъекциях по 2 раза в сутки (дозу препарата не помнит). С этого времени – ухудшение общего состояния, нарастание отеков, слабость. В разовом анализе – протеинурия 9,9‰; АД 160/100 на фоне приема допегита.

При проведении типирования амилоида (двукратно) выявлен AA-тип.

В апреле–июне 1997 г. находилась в нефрологическом

отделении клиники терапии и профзаболеваний. При поступлении отмечалось наличие выраженных отеков стоп, голеней, бедер, ягодиц, предплечий, лица. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. ЧСС – 88 уд/мин., АД 140/90 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Общий анализ крови: Нв – от 66 до 93 г/л; П – 0,84–0,86; лейкоциты – от 8,4 до 14,5 × 10⁹/л; п/я – 5, с/я – 51, э – 0, л – 36, м – 8, анизо- и пойкилоцитоз, тромбоциты – от 250 до 415 × 10¹²/л; СОЭ до 80 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 37–36 г/л; альбумин – 14–16 г/л; креатинин 650 мкмоль/л; натрий 147 мэкв/л; Са – 7,5 мг/дл; железо – 51 мкг/дл. Проба Реберга: клубочковая фильтрация – 4 мл/мин, канальцевая реабсорбция – 78,5%. Клинический анализ мочи: отн. плотность – 1010; белок 6,0‰; сахар – положительный, лейкоциты 1–3 – 3–5 – 7–10 в п/зр и в скоплениях до 10. Суточная потеря белка: 9,5 г. УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, поджелудочная железа – без особенностей, почки обычно расположены, нормальных размеров, контуры ровные, паренхима с чередованием гипо- и гиперэхогенных участков, толщина паренхимы 16–17 мм, в нижнем сегменте левой почки визуализируется гиперэхогенное образование 4 мм в диаметре без четкой акустической тени. В нижнем сегменте правой почки лоцируется образование 7 мм в диаметре без акустической тени. Пациентка была дважды осмотрена академиком РАМН проф. Мухиным Н.А. и проф. Козловской Л.В.: диагноз вторичного амилоидоза не вызывал сомнения (типирование проведено дважды). Причина вторичного амилоидоза оставалась неясной. Обсуждалась болезнь Стилла (ЮРА), хроническая гнойная инфекция в детстве, болезнь Крона. Поскольку следовая протеинурия выявлялась и до 1990 г., хотя значения ей и не предавалось, было высказано предположение, что уже в тот период пациентка страдала амилоидозом с поражением почек.

В связи с нарастанием уровня креатинина и калия, выраженной азотемией, олигурией и сердечной недостаточностью с июля 1997 года начато лечение программным гемодиализом 2 раза в неделю по 3–4 часа на базе отделения гемодиализа ГКБ им. Боткина.

С декабря 1999 года пациентка находится на амбулаторном программном гемодиализе в Центре диализа при ГКБ □ 20.

С момента поступления в Центр диализа у пациентки периодически возникает лихорадка, температура до 39 °С, боли в животе ноющего характера без четкой локализации, артралгии, сопровождающиеся лейкоцитозом до 15 × 10⁹/л, ускорением СОЭ до 60 мм/ч. Прием антибиотиков различных групп при данных клинических ситуациях давал временный незначительный эффект.

В феврале 2000 г. была предпринята попытка назначения колхицина. Практически с первого дня приема возникли интенсивные боли в животе, повышение температуры до 39 °С. После недельного приема препарат отменен, после чего отмечалась постепенная нормализация состояния.

23 октября 2001 г. на фоне относительного благополучия внезапно отметилась возникновение сильнейшей головной боли, слабости, лихорадки до 40,2 °С, потеряла сознание. АД 180/120 мм рт. ст. По СМП была госпитализирована в инфекционную больницу, где в связи с нарастающим отеком головного мозга начато лечение ИВЛ. При люмбальной пункции: белок – 1,65 г/л, нейтрофилы покрывают все поля зрения. Посев ликвора: грамположительный коринебактер. 25 октября была переведена в отделение нефрореанимации ГКБ □ 52, при переводе: ИВЛ, кома II–III, лихорадка 38 °С. Диагноз: терминальная стадия ГПН в исходе амилоидоза почек. Лечение программным гемо-

диализом. Сепсис с неясными входными воротами, вторичный гнойный менингит. Отек головного мозга. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Лечение: клафоран 2 г/сут, затем роцефин 1 г/сут, квинтор 200 мг/сут, амикацин 0,5 мг после гемодиализа, инфузии СЗП, дезинтоксикационная терапия, сеансы гемодиализа, инфузии СЗП, гемодиализа, инфузии СЗП, дезинтоксикационная терапия, сеансы гемодиализа. Состояние на фоне лечения улучшилось, пациентка пришла в сознание. В ноябре 2001 г. была переведена для дальнейшего лечения в ГКБ □ 20. По заключению невропатолога, в настоящий момент остаточных явлений перенесенного гнойного менингита практически нет, за исключением нейросенсорной тугоухости.

С ноября 2001 года у пациентки наблюдается практически постоянный субфебрилитет, на фоне которого неоднократно отмечались периодические подъемы температуры до 39 °С длительностью до 2–3 недель, разлитые боли в животе умеренной интенсивности ноющего характера, в большинстве случаев совпадающие с подъемом температуры тела, атралгии симметричных суставов верхних и/или нижних конечностей. Регулярно проводился онкопоиск (УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия, ЭГДС, КТ органов грудной клетки): данных за наличие объемного образования не получено. С целью исключения бактериального эндокардита неоднократно проводилась ЭхоКГ. Антибактериальная терапия, включающая препараты самых различных групп, в том числе и рифампицин, давала сомнительный и временный эффект. В настоящее время самочувствие больной хорошее, состояние удовлетворительное. При артралгиях и лихорадке назначаются селективные ингибиторы циклооксигеназы-2. Температура тела на протяжении последних месяцев либо нормальная, либо субфебрильная.

Таким образом, заболевание у нашей пациентки продолжается уже более тридцати лет, причем последние 6 лет на фоне вторичного амилоидоза почек, приведшего к терминальной почечной недостаточности и лечению программным гемодиализом. Поражает стереотипность течения болезни: регулярные повышения температуры в течение нескольких недель в сочетании с болями в животе, происхождение которых до сих пор не установлено, и лейкоцитозом. На фоне лихорадки отмечаются эпизоды симметричного полиартрита, не оставляющего после себя никаких последствий. Признаков кардита, увеличения печени, селезенки мы не наблюдали. Отмеченные особенности клиники в сочетании с амилоидозом, развившемся на третьем десятилетии заболевания, позволяют уверенно идентифицировать его как синдром Висслера–Фанкони.

Литература

1. Аликперов МА, Агасиева, Кулиев ФА, Захидова МС. Случай аллергосепсиса синдрома Висслера–Фанкони. Клиническая медицина 1990; 68 (7): 108–109.
2. Насонова ВА, Бунчук НВ. (ред.) Ревматические болезни. М., 1997: 295–303.
3. Студенкин МЯ, Яковлева АП. Руководство по детской артрологии. Л.: 1987: 330.
4. Lorcerie B, Bonnotte B, Rousset H. Subsepsis hyperergica: another way of discussing Wissler–Fanconi syndrome? Rev Med Interne. 2002 Sep; 23 (9).
5. Wissler's allergic subsepsis. Hautarzt 1994 Feb; 45 (2): 80–83.

Редакционный комментарий

Субсепсис Висслера–Фанкони не столько редкая, сколько исчезающая нозология, растворяющаяся в других болезнях.

Не случайно в последних руководствах по внутренним заболеваниям, включая справочные, и руководствам по ревматологии эта форма даже не упоминается. Что касается описанного случая, то для «уверенности», как это декларируется авторами, диагностики болезни Висслера–Фанкони необходимо исключить с помощью генетического анализа генетически обусловленные лихорадочные состояния, сопровождающиеся развитием АА-амилоидоза.

К таким состояниям, кроме достаточно известной семейной средиземноморской лихорадки (периодическая болезнь), относится TRAPS-синдром, связанный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли, Muckle-Wells-синдром и FCAS-синдром, характеризующийся эпизодами лихорадки, возникающими после охлаждения, болями в животе, уртикарными высыпаниями.

В двух последних синдромах лихорадка обусловлена мутировавшим криопирином, вовлеченным в контроль воспаления и регуляцию апоптоза.

Проведение генетического анализа сделали бы диагноз более достоверным.