

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

АНА-СИНДРОМ (АРТРАЛГИИ, АРТРИТ, КРАПИВНИЦА, АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК) У ДЕТЕЙ

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

Резюме

Приводится описание 7 наблюдений редкого синдрома АНА: A-arthralgia/arthritis (артралгии, артрит), H - hives (крапивница), A - angioedema (ангионевротический отек) у детей. Представлены литературные данные и собственные наблюдения. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы развития АНА-синдрома, представлены клиническая симптоматика, данные анамнеза, рассматриваются подходы к лечению.

Ключевые слова: артрит, крапивница, ангионевротический отек, детский возраст

Немалый интерес для медицины представляет описание так называемых редких заболеваний и синдромов, которые могут способствовать пониманию закономерностей возникновения и развития другой, более частой патологии. Особенно справедливо это положение для аутоиммунных заболеваний, характеризующихся системностью поражения и чрезвычайной клинической гетерогенностью. Одним из таких редких синдромов, который привлек наше внимание, явился АНА-синдром, сравнительно недавно описанный у детей группой авторов [1]. Название синдрома представляет собой аббревиатуру: A - arthralgia/arthritis (артралгии, артрит), H - hives (крапивница), A - angioedema (ангионевротический отек). Клиника синдрома, как явствует из названия, представлена сочетанием 3-х вышеперечисленных симптомов. У ряда пациентов встречаются другие типы поражения кожи: многоформная эритема, пурпура, буллезные высыпания. Синдром рассматривается как одна из форм кожного васкулита. Первое упоминание в отечественной литературе данного синдрома принадлежит Е.Л.Насонову [2].

Ведущим признаком заболевания является хроническая крапивница, имеющая у трети больных аутоиммунный генез. В ее формировании могут играть роль антитела класса Ig G к рецепторам для IgE, локализованным на тучных клетках, или к самим IgE. Крапивница может быть патогенетически связана с бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, в т.ч. с инфекционными поражениями придаточных пазух носа, мочеполовой системы, полости рта. В качестве причинных агентов указываются вирусы гепатита В и С, вирусы Эпштейна-Барр или Коксаки А и В, ВИЧ-инфекция, инфекция H. pylori, грибковые поражения Candida albicans. Кроме того, хроническая крапивница может быть проявлением системного аутоиммунного заболевания, злокачественных опухолей [3].

Предполагается, что наиболее близко к наблюдавшемуся нами синдрому находится относительно мало известная в ревматологической клинике группа уртикарных васкулитов, которые могут являться как самостоятельными нозологическими формами, так и синдромами других системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанки - СКВ синдрома Шегрена, смешанной криоглобулинемии) [2, 4].

Американский исследователь J. Wisniewski [4] предлагает следующую классификацию уртикарных васкулитов:

- 1) первичный уртикарный васкулит:
 - а) нормокплементемический,
 - б) гипокплементемический;
- 2) синдром гипокплементемического васкулита или вто-

ричный уртикарный васкулит в рамках системного заболевания соединительной ткани.

В качестве отличительной особенности крапивницы как проявления васкулита, автор отмечает сохранение этих кожных проявлений более 24 часов, наличие крупных (более 10 см) сливных кожных элементов, появление после разрешения уртикарных элементов бледной остаточной гиперпигментации, указывающей на экстравазацию эритроцитов, и более частое сочетание крапивницы с отеком Квинке. Указывается на возможность развития у некоторых больных кроме кожной симптоматики ряда системных проявлений васкулита, таких как лихорадка, слабость, утомляемость, артралгии или артриты, а также ирит, увеит, эписклерит, перикардит, поражение клапанов сердца, обструктивное заболевание легких, феномен Рейно, гангрена пальцев, что особенно характерно для вторичного уртикарного васкулита в рамках другого системного ревматического заболевания. При патогистологическом исследовании тканей находят картину лейкоцитокластического васкулита.

Термин "гипокплементемический васкулит" предложен McDuffie, который описал клинику поражения кожи в виде рецидивирующих эритематозно-уртикарных высыпаний, сочетающихся с артритом [цит. по 5]. При иммунологическом исследовании сыворотки крови выявляется резкое снижение уровня комплемента (что, на самом деле характерно для многих ангиитов). Согласно классификации васкулитов кожи, предложенной О.Л. Ивановым, данная патология описывается как уртикарный тип полиморфно-дермального ангиита и, согласно данным автора, характеризуется волдырями высыпаниями различной величины, возникающими на разных участках кожного покрова и симулирующими картину хронической рецидивирующей крапивницы. Однако в отличие от истинной крапивницы волдыри при уртикарном ангиите отличаются стойкостью, сохраняясь на протяжении 1-3 суток (иногда и более длительно). Вместо выраженного зуда больные обычно испытывают жжение или чувство раздражения в коже. При обследовании пациента может выявляться гломерулонефрит. Отмечаются также повышение СОЭ и уровня лактатдегидрогеназы, гипокплементемия, наблюдаются изменения в соотношении иммуноглобулинов. Согласно наблюдениям О.Л. Иванова, пациенты с уртикарным васкулитом, как правило, женщины среднего возраста. Лечение антигистаминными препаратами обычно не дает эффекта. Диагноз окончательно подтверждается гистологическим исследованием кожи, обнаруживающим картину лейкоцитокластического васкулита [5].

АНА-синдром является редкой патологией. Описаний пациентов с данным синдромом в отечественной литературе нет. Нами наблюдались 7 детей с вышеописанными проявлениями: 4 мальчика и 3 девочки. Возраст начала симптоматики у них сос-

тавил от 11 мес. до 11 лет, в среднем 6,8 лет. У 5-и из 7-и наблюдавшихся детей начало заболевания пришлось на возраст от 7 до 11 лет. У большинства (6 детей) вся триада симптомов развилась в течение первых 6 мес-1 года заболевания, у 1-го поражение суставов присоединилось через 9 лет после появления кожного синдрома (в 10-летнем возрасте). Кожная симптоматика была представлена зудящими волдырями высыпаниями, которые могли располагаться по всему телу, элементы сыпи имели тенденцию группироваться вокруг суставов и, в отличие от банальной крапивницы, сохранялись длительно, в течение нескольких суток (до 10-14 дней). Отек Квинке локализовался чаще всего в области лица и гортани и возникал либо во время первой атаки, либо во время одного из обострений в первые полгода и сопровождал не каждый рецидив. У двух наблюдавшихся нами детей имелся феномен Рейно.

Суставной синдром был представлен, как правило, артралгиями и кратковременными рецидивирующими артритами, исчезающими без остаточных явлений в течение 2-5 дней, только у 1-й девочки артрит носил стойкий характер, приведший к ограничению объема движений в пястно-фаланговых суставах. Поражались как мелкие, так и крупные суставы верхних и нижних конечностей. Частота поражения суставов отражена в табл.

Таблица.

СУСТАВЫ, ПОРАЖЕНИЕ КОТОРЫХ НАБЛЮДАЛОСЬ У ДЕТЕЙ С АНА-СИНДРОМОМ, n=7.

Поражаемые суставы	N
Голеностопные	4
Коленные	3
Тазобедренные	2
Лучезапястные	2
Плечевые	2
Мелкие суставы кистей	4
Мелкие суставы стоп	4

Процесс носил полиартикулярный характер у 4-х и олигоартикулярный - у 3-х пациентов.

Кроме того, нами было обращено внимание на наличие различных гастроэнтерологических проявлений у наблюдавшихся нами пациентов: дисбактериоза у 2-х, дискинезии желчевыводящих путей и деформации желчного пузыря у 3-х, повторных эпизодов тошноты и рвоты у 2-х, реактивного панкреатита у 1-го. В раннем анамнезе у 4-х пациентов имелся atopический дерматит. Отмечена наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у 2-х наблюдавшихся детей, чьи матери страдали рецидивирующей крапивницей, а у одного из них и у отца имелся поллиноз.

Лабораторные показатели у 4-х детей оставались в пределах нормы, у 2-х отмечалось небольшое повышение СОЭ (20-25 мм/час) и только у одной пациентки - до 32 мм/час. Ни у одного больного не было эозинофилии. В иммунологическом анализе крови, выполненном у 4-х больных, во всех случаях отмечалось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, у 4-х присутствовал ревматоидный фактор в низком титре - 1/10-1/20 и только у одной пациентки в титре - 1/80; у 3 пациентов выявлен АНФ, определяемый на срезах почек и печени крыс: у 2-х крапчатого и 1-ого - гомогенного свечения, причем только у 1-ой пациентки в высоком титре - 1/320, крапчатого свечения. Следует указать на такой важный момент, что аллергопробы, проводившиеся у 6 из 7 детей, не выявили ни одного конкретного аллергена. У 1-ого пациента производилось тестирование системы комплемента, выявившее повышение С1-ингибитора, снижение уровня С1q и С2. У остальных детей исследование комплемента не удалось осуществить по техническим причинам. Сроки заболевания к моменту окончания наблюдения составили от 1 до 13 лет. У 6 детей заболевание регулярно обостряется и трактуется нами как рецидивирующее течение АНА-синдрома. Только у 1 девочки был впоследствии выставлен диагноз перекрестного синдрома (ЮРА + системная склеродермия).

Лечение данных пациентов представляло определенные трудности. Литературные данные по лечению детей с АНА-синдромом практически отсутствуют. Общим моментом у всех наблюдавшихся пациентов был слабый ответ на терапию антигистаминными препаратами или же отсутствие такового. У некоторых больных терапевтический эффект давало системное назначение глюкокортикоидов (ГК) в период обострения в дозах 0,15-0,3 мг/кг (по преднизолону). У 1-го ребенка получен хороший эффект от назначения энтеросорбента "Энтеросгель", который применялся в дозе 45 г/сут. на протяжении 1-3 мес.

Приводим выписки из историй болезни двух наблюдавшихся нами пациентов.

Больной М.В., 1988 г. р. Ребенок от 1-ой нормально протекавшей беременности, роды самостоятельные, в срок. На грудном вскармливании до 4,5 мес. На 1-ом году жизни отмечались явления atopического дерматита. В семейном анамнезе: у двоюродного брата - рецидивирующая крапивница и отек Квинке. Анамнез настоящего заболевания: начало болезни в августе 1997г с высыпаний по типу крапивницы по всему телу, возникших без видимой причины и сохранявшихся в течение нескольких дней. С февраля 1998 г появление крапивницы сопровождалось ангионевротическим отеком в области лица и гортани с приступами удушья; стали возникать боли в голеностопных и лучезапястных суставах. Ряд обострений протекал с болями и отечностью голеностопных суставов, при этом сыпь имела тенденцию группироваться вокруг пораженных суставов. Обострение заболевания происходило преимущественно с осени до середины весны. Неоднократно проводившиеся аллергопробы не выявили причинного аллергена. При посеве кала обнаружен дисбактериоз кишечника в виде резкого снижения бифидо- и лактобактерий. В общем анализе крови в момент обострения гемоглобин 140 г/л, лейкоциты $4,1 \times 10^9$ /л, формула не изменена, СОЭ 3 мм/час. В повторных иммунологических анализах крови криопреципитины -отр., С-реактивный белок 0,9-0,1 мг/% (норма до 1,0), ревматоидный фактор -отр., антитела к ДНК 25-22 ед (норма до 20), антинуклеарный фактор на срезах почек и печени крысы 1/20-отр., на культуре Нер-2-отр., циркулирующие иммунные комплексы 430-145 ед. ОП (норма до 130), Ig G >22 мг/мл (норма $9,5 \pm 2,55$), Ig A >5,0 мг/мл (норма $3,41 \pm 1,22$), Ig M >2,0 (норма $1,55 \pm 0,67$); антитела к кардиолипинам Ig G 22 ед (норма до 20), АСЛ-О 300 ЕД (норма до 300). За время наблюдения рецидивы продолжались в холодное время года, один из рецидивов был спровоцирован ветряной оспой. Диагноз: АНА-синдром (рецидивирующая крапивница, отек Квинке, артриты+артриты).

Следующий пример демонстрирует наличие АНА-синдрома в дебюте с последующим развитием перекрестного синдрома (ЮРА + системная склеродермия (ССД)). Больная И.К. 1991 г. р. Девочка от 4-ой беременности, 2-х срочных стремительных родов с внутриутробной гипоксией. На грудном вскармливании до 1 года 8 мес. Раннее развитие - по возрасту. До года наблюдалась с диагнозом гипотрофия 1-2 ст. Перенесенные заболевания: дисбактериоз кишечника, atopический дерматит, при УЗИ внутренних органов обнаружена деформация желчного пузыря. Детскими инфекциями не болела. Наследственность по ревматическим и аллергическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез настоящего заболевания: больна с марта 1995г, когда после крапивницы отметила боли в голеностопных суставах. После повторного эпизода крапивницы с отеком Квинке в октябре 1995г появились артриты мелких суставов кистей, вновь - боли в голеностопных и правом коленном суставах. Девочка была госпитализирована по месту жительства, был поставлен диагноз ЮРА и назначен сульфасалазин, далагил, вольтарен. Было отмечено некоторое улучшение. В дальнейшем до мая 1998 г лечилась нетрадиционными средствами (травы). В мае 1998 г появились боли в нижних конечностях и правом плечевом суставе. При осмотре в поликлинике Института ревматологии констатировано практически тотальное поражение суставов, включая тазобедренные и шейный отдел позвоночника с преимущественно пролиферативными изменениями, с выраженными контрактурами и функциональной недостаточностью. Девочка была госпитализирована в детское отделение Института ревматологии с диагнозом ЮРА, суставная форма. В общем анализе крови СОЭ

до 32 мм/час, АНФ на срезах печени и почек крысы 1/160 гомогенного свечения, остальные показатели без патологии. Был назначен индометацин, пироксикам, выполнялись внутрисуставные инъекции ГК, в качестве базисного препарата - метотрексат 5 мг в неделю внутрь. После выписки лечение метотрексатом проводилось крайне нерегулярно. К июлю 1999г метотрексат был самостоятельно отменен, с августа состояние значительно ухудшилось, усилились боли в шейном отделе позвоночника, в животе, обращала на себя внимание выраженная общая гипотрофия, признаки дигитальных капилляритов, синдром Рейно. Был возобновлен прием метотрексата. Во время госпитализации в сентябре-ноябре 1999г на основании совокупности данных анамнеза, клинической картины заболевания на момент госпитализации (полиартрит, синдром Рейно, склеродактилия, уплотнение кожи, "кисетообразный" рот, дигитальный капиллярит, подкожные узелки), результатов лабораторного обследования (высокая воспалительная активность в периферической крови, серопозитивность по РФ (титр 1/80) и АНФ (титр 1/320 крапчатого свечения), выявление антител к РНП, протеинурия, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение трансаминаз на высоте активности патологического процесса в сочетании с данными рентгенологического обследования и капилляроскопии позволили констатировать наличие у девочки перекрестного синдрома (ЮРА + ССД), развившегося у ребенка с АНА-синдромом. Девочке был назначен терапевтический комплекс, включающий метипред 12 мг/сут., азатиоприн 37,5 мг/сут., плаквенил 200 мг/сут. курантил 75 мг/сут. После выписки из стационара на фоне продолжения лечения отмечена выраженная положительная динамика в состоянии девочки, исчезновение утренней скованности, увеличение объема движений в суставах. Плановый осмотр в декабре 2000г: состояние стабильное, клинически - кожа с мраморным рисунком, дигитальные и подошвенные капилляриты, в суставном статусе - остаточные пролиферативные изменения в суставах без активных артритов, ограничение движений (отведения в левом плечевом, разгибания в пястно-фаланговых суставах кистей, в шейном отделе позвоночника, в височно-нижнечелюстных суставах).

В настоящее время состояние девочки расценивается как

удовлетворительное, проявлений синдрома Рейно нет, лабораторные показатели нормальные. Эпизоды крапивницы, ангионевротического отека не рецидивируют с 1999 г. Окончательный диагноз: Перекрестный синдром (ЮРА+ССД).

При обобщении и анализе результатов наблюдений закономерно встает вопрос о механизмах развития АНА-синдрома, среди которых весьма вероятным представляется дефект системы комплемента, имеющего важное значение в развитии воспаления и иммунном ответе. В то же время различные нарушения в системе комплемента могут играть патогенетическую роль как при ревматических заболеваниях (главным образом при СКВ, а также ССД, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена), так и при аллергической патологии (рецидивирующий отек Квинке). Нарушения в системе комплемента могут индуцироваться инфекционными агентами, в том числе стрептококками, вирусом гепатита С, вирусом иммунодефицита человека [4].

Дебют у одной из наблюдавшихся нами пациенток с перекрестным синдромом (ЮРА + ССД) с проявлений АНА-синдрома ставит вопрос о возможных путях эволюции данного симптомокомплекса, в силу чего дети с рецидивирующей крапивницей, отеком Квинке и суставными жалобами нуждаются в длительном динамическом наблюдении ревматолога. Совершенно неизученным вопросом остается терапия пациентов с АНА-синдромом. Наш опыт подтвердил существующее мнение о недостаточной эффективности антигистаминных препаратов у данной группы больных. Представляется обоснованным назначение этим пациентам малых доз ГК, хотя конкретные схемы лечения в настоящее время являются предметом дискуссии. Интересным можно считать наше наблюдение удачного назначения при АНА-синдроме энтеросорбента. Также может обсуждаться целесообразность назначения подобным пациентам аминокислотных препаратов. Все приведенные выше высказывания являются сугубо предварительными.

Своим сообщением мы хотели привлечь внимание педиатров к данной проблеме, дальнейший прогресс в изучении которой возможен только при координации усилий специалистов в области ревматологии, иммунологии, аллергологии и дерматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. McNeil D.J., Kinsella T., Fritzler M.J. The AHA-syndrome: arthritis, hives and angioedema. *Rheumatol. Int.*, 1987, 7, 277-279.
2. Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней. М., 1994, 26-26.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Борзова Е.Ю. Клиническая эффективность семпрекса у больных

- хронической крапивницей. *Рус. мед. журнал*, 2003, 5, 318-322.
4. Wisniewski J.J. Urticarial vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 24-31.
5. Иванов О.Л. Кожные ангииты (васкулиты). В книге "Васкулиты и васкулопатии" под ред. Насонова Е.Л., Баранова А.А., Шилкиной Н.П. Ярославль, "Верхняя Волга", 1999, 479-514.

Поступила 27.12.04

Abstract

E.S. Fedorov, N.N. Kuzmina, S.O. Salugina

AHA syndrome (arthralgia, arthritis, hives, angioneurotic edema) in children

Objective. 7 cases of AHA syndrome (arthralgia, arthritis, hives, angioneurotic edema) in children described. Literature and own data are presented. Possible pathogenetic mechanisms, clinical symptoms and treatment are discussed.

Key words: arthritis, hives, angioneurotic edema, childhood