Е.В. АРХИПОВ, О.Н. СИГИТОВА, О.Ю. ФАХРУТДИНОВА, З.А. ХАСАНОВА
Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

УДК 616.5-002.525.2

Случай системной красной волчанки с полисиндромным дебютом под маской амилоидоза почек, многоформными клиническими проявлениями, прогрессирующим течением и рефрактерностью к терапии

Сигитова Ольга Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики
420141, г. Казань, ул. Кул Гали, д. 20, кв. 7, тел. 8-917-396-24-17, e-mail: osigit@rambler.ru

Рассмотрен случай системной красной волчанки с многообразными клиническими проявлениями, нарастающей симптоматикой по мере течения болезни, в которой присоединение инфекции явилось причиной утяжеления состояния, развития ДВС-синдрома и летального исхода в течение года от начала заболевания.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, волчаночный нефрит, интеркуррентная инфекция, исходы.*

E.V. ARKHIPOV, O.N. SIGITOVA, O.Y. FAKHRUTDINOVA, Z.A. KHASANOVA
Kazan State Medical University
Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Case of systemic lupus erythematosus with polysindrom debut under a mask renal amyloidosis, a polymorphic clinical manifestations, progressive course and refractory to therapy

Considered the case of systemic lupus erythematosus with varied clinical manifestations, increasing symptoms of the disease, in which secondary infection caused worsening state of development of disseminated intravascular coagulation, and death within one year from the onset.

Keywords*: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, intercurrent infection, outcomes.*

Системная красная волчанка (СКВ) — частая и наиболее тяжелая патология из группы диффузных заболеваний соединительной ткани, развивающаяся на основе генетического несовершенства иммунной системы с выработкой широкого спектра аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, с нарушением клеточного звена иммунитета и развитием иммунокомплексного воспаления [1, 2, 3, 4]. В 90% случаев заболевание поражает молодых женщин репродуктивного возраста, однако может развиваться как в детском, так и пожилом возрасте у лиц обоего пола. За последние десятилетия отме-

чен рост частоты СКВ, что обусловлено выявлением латентно протекающих форм [2, 4]. Изучение особенностей течения, диагностики и лечения СКВ является важной и актуальной проблемой [4].

Этиология СКВ неизвестна, однако с развитием заболевания ассоциируются многочисленные факторы, включая генетические, расовые, гормональные и факторы внешней среды [1]. Для СКВ характерно многообразие клинических проявлений, вариантов течения, как в дебюте заболевания, так и в период самой болезни, что нередко вызывает диагностические трудности [1, 2], когда приходится дифференцировать СКВ с другими системными заболеваниями, неопластическими лимфопролиферативными и инфекционными процессами и др. [4]. Традиционно диагноз СКВ базируется на критериях Американской коллегии ревматологов (ACR, 1982), по которым при клиническом обследовании для установления диагноза необходимо наличие, по крайней мере, 4 из 11 критериев, выявляющихся последовательно или одновременно в течение любого периода наблюдения за больным. Пристальный интерес к СКВ в последние десятилетия позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако ведение больных продолжает оставаться сложной задачей [3].

Тяжесть течения и прогноз СКВ определяются развитием поражения в первую очередь почек – волчаночным нефритом (ВН), возникновение которого во многом определяют иммунные механизмы [5]. ВН является одним из серьезных и прогностически значимых проявлений СКВ. Клинически почечная патология выявляется у 50-70% больных, морфологические изменения – чаще [6, 7]. В соответствии с классификацией ISN (2004), выделяют 6 классов ВН: класс I – нормальные клубочки при световой микроскопии, депозиты при иммуногистохимии или электронной микроскопии; II – расширение и/или гиперклеточность мезангия; III – очаговый (<50% клубочков) пролиферативный гломерулонефрит, активный (А) и/или хронический (С); IV – диффузный (>50% клубочков) пролиферативный гломерулонефрит с фокальными или глобальными изменениями, А, А/С, С; V – мембранозный +/- изменения III или IV класса; VI – склерозирующий (>90% склерозированных клубочков). Течение ВН ухудшается при сочетании V класса с III или IV [1].

Вопрос ведения больных СКВ остается актуальным и на современном этапе, поскольку заболеванию свойственна непредсказуемость течения, рецидивирование даже на фоне терапии и отсутствие четких предикторов развития обострения. Нередко наблюдается рефрактерность к традиционным методам лечения. Разработку методов лечения затрудняют, прежде всего, неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [3]. Развитие побочных эффектов лекарственных препаратов лимитирует применение у части больных адекватных схем лечения. Около четверти больных СКВ с поражением почек не поддаются стандартным методам лечения, погибая от прогрессирования заболевания и/или осложнений терапии, вызывающей тяжелую иммуносупрессию, присоединение инфекций [8]. Интеркуррентные инфекции встречаются при СКВ чаще, чем в популяции, и являются одной и ведущих причин морбидности и летальности, порой опережая активность СКВ и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Частота инфекционных осложнений у больных СКВ (14-45%) в 10 раз превышает таковую у больных ревматоидным артритом и в 5 раз – у больных с идиопатическим нефротическим синдромом [2].

Главными причинами смерти в течение первого года после начала заболевания являются активность СКВ (поражение почек, центральной нервной системы) или присоединение инфекции [9]. К развитию инфекционных заболеваний у больных СКВ предрасполагают иммунокомпрометированность больных вследствие самого заболевания и проводимой терапии, наличие хронической почечной недостаточности, обострения заболевания и активный волчаночный нефрит. Два последних фактора считаются показаниями к усилению иммуносупрессии, что формирует своеобразный «замкнутый круг», с одной стороны требуя, а с другой стороны лимитируя назначения цитотоксических препаратов [2].

Ниже представлен клинический случай течения СКВ с полисистемными клиническими проявлениями в дебюте и при дальнейшем течении заболевания, обусловленными развитием васкулита, поражения почек, сердца, легких, головного мозга, глаз, органов пищеварения, высокой активностью заболевания, прогрессирующим течением с нарастающей симптоматикой по мере течения болезни, в котором присоединение инфекции явились причиной утяжеления состояния, развития ДВС-синдрома и летального исхода в течение года от начала заболевания.

Больная С., 20 лет. Заболела остро (декабрь 2010 г.) с повышения температуры до 38,5ºС, ознобов. Госпитализирована по месту жительства в Центральную районную больницу с подозрением на внебольничную пневмонию. При обследовании: состояние средней степени тяжести, пастозность ног. Сердце – границы в норме, тоны приглушены, ЧСС 96 в мин, АД 130/90 мм рт. ст. Легкие: дыхание везикулярное, хрипов нет. В крови: лейкопения, СОЭ - 65 мм/ч, в моче: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. По данным УЗИ органов малого таза, выявлено «образование в правом яичнике». На фоне проводимой антимикробной терапии сохранялась лихорадка, появились генерализованные отеки, развился геморрагический синдром.

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики больная переведена в Республиканский онкологический диспансер. По результатам обследования (21.12.10-06.01.11) выставлен диагноз «Недифференцированный коллагеноз. Нефротический синдром. Острый нефрозонефрит. Острая почечная недостаточность (ОПН). Полисерозит. Геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоизлияние в конъюнктиву правого глаза). Анемия III степени. Панцитопения. Асцит. Плеврит. Интоксикационный синдром. Цистаденома правого яичника».

7.01.11 пациентка переводится в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы (РКБ). Состояние крайне тяжелое: фебрильная лихорадка, слабость, головная боль, одышка, генерализованные периферические отеки, олигурия. В крови: СОЭ — 60-70 мм/час, лейкопения; в моче: массивная протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия.

Дообследование проведено с целью исключения системной красной волчанки, волчаночного нефрита (женский пол, нефрит, полисерозит, синдром ускоренного СОЭ, анемия, панцитопения), амилоидоза почек (синдром ускоренного СОЭ, массивная протеинурия, генерализованные отеки) и криоглобулинемического васкулита (высыпания, синдром ускоренного СОЭ, нефрит):

12.01.11 – волчаночный антикоагулянт слабый (1,32); LE-клетки – гематоксилиновые тельца вне- и внутриклеточные, единичные в препарате; криоглобулины – 0,026 ед.опт.пл.; креатинин крови – 289 мкмоль/л; мочевина – 16,6 ммоль/л; мочевая кислота – 920 мкмоль/л; общий белок – 53 г/л; суточная протеинурия – 4,4 г.

08.02.11 – биопсия слизистой оболочки щеки: «Лейкоплакия. Отложение амилоида в глубоких отделах подслизистого слоя щеки. Иммуногистохимический анализ на А-компонент амилоида отрицательный. Данных за вторичный амилоидоз нет».

Установлен диагноз: «Первичный амилоидоз с поражением почек (острая почечная недостаточность на фоне хронической болезни почек III стадии), серозных оболочек (плеврит, перикардит, асцит), сердца (концентрическая гипертрофия, синусовая тахикардия), гематологическими нарушениями (анемия средней степени тяжести, лейкопения и тромбоцитопения в анамнезе), центральной нервной системы (судорожный синдром), полилимфоаденопатией, иммунными нарушениями (LE-позитивность), гепатоспленомегалией, криоглобулинемией. Симптоматическая гипертензия 2 степени. Геморрагический синдром (носовые кровотечения в анамнезе, кровоизлияние в конъюнктиву правого глаза). Гиперурикемия. Двухсторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелое течение, стадия разрешения. Состояние после трахеостомии. Паралич левой половины гортани. Синдром системного воспалительного ответа.

Проводится патогенетическая терапия: преднизолон 45 мг/сут и мелфалан 4 мг/сут в течение 7 дней, симптоматическая терапия, гемодиализ. На фоне лечения уменьшается одышка, снижается температура тела, уменьшаются отеки, самостоятельный диурез 800-950 мл/сутки. 17.02.11 пациентка выписывается с улучшением состояния на амбулаторное лечение с рекомендациями: преднизолон 40 мг/сут без снижения дозы в течение 3 мес., мелфалан – 4 мг/сут в течение 7 дней каждого месяца (3 мес.).

02.05.11 вновь ухудшение состояния: появление отеков на нижних конечностях до уровня нижней трети бедра, симметричная боль в пояснице, повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст. С 16.05.11 по 26.05.11 – лечение в нефрологическом отделении РКБ (преднизолон, мелфалан, симптоматическая терапия) с положительным эффектом, рекомендовано проведение нефробиопсии (назначена на 30.09.11).

30.09.11 проведена нефробиопсия - заключение от 12.10.11: Люпус-нефрит с сочетанием классов V (наличие интра- и эпимембранозных депозитов) и III, индекс активности 5, индекс хронизации 5.

Пересмотрен диагноз: СКВ, подострое течение, активность 3, с поражением почек (хронический гломерулонефрит с нефротическим синдромом, обострение, хроническая болезнь почек IV стадия), органов дыхания (перенесенная пневмония), сердечно-сосудистой системы (диффузный миокардит с иммунологическими нарушениями (антитела к ДНК), гематологическими нарушениями (анемия, лейкопения). Сахарный диабет 2 типа легкой степени в стадии субкомпенсации.

Пациентке проведена пульс-терапия циклофосфаном 800 мг в/в, продолжено лечение преднизолоном 30 мг/сут. Состояние без динамики по сравнению с 26.05.11.

В связи с отсутствием эффекта от лечения циклофосфаном с начала декабря пациентка переведена на микофенолат мофетил по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 000 мг 2 р/сут; преднизолон 500 мг внутривенно № 3 с последующим приемом 40 мг в сутки внутрь.

С 3.01.12 после небольшого переохлаждения появилась общая слабость, сухой кашель, субфебрилитет с эпизодическими повышениями до 39ºС. Появился малопродуктивный кашель с мокротой слизистого характера и прожилками крови, головные боли с повышением АД до 160/90 мм рт. ст., умеренные боли в эпигастрии, тошнота, рвота. 8.01.12 – ухудшение состояния (нарастание общей слабости, появление генерализованных отеков, боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота с эпизодической рвотой, не приносящей облегчения; повышение температуры тела до 39-40ºС, сухой кашель с прожилками крови.

Госпитализирована в нефрологическое отделение РКБ 8.01.12. Состояние средней тяжести, температура 38ºС. Периферические лимфатические узлы не увеличены, пастозность голеней. Кожные покровы бледные, единичные геморрагические высыпания преимущественно на нижних конечностях. Легкие: перкуторно звук легочной, дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипов нет. ЧДД – 20 в минуту. Сердце: границы в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные. АД 150/80 мм рт. ст.; пульс – 90 в минуту. Живот мягкий, умеренно увеличен за счет отека передней брюшной стенки, болезненный в правом подреберье. Печень увеличена +1 см. Селезенка не увеличена, перкуторно 6×4 см. Отеки на нижних конечностях до уровня нижней трети бедра. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Рисунок 1.
Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (08.01.12)

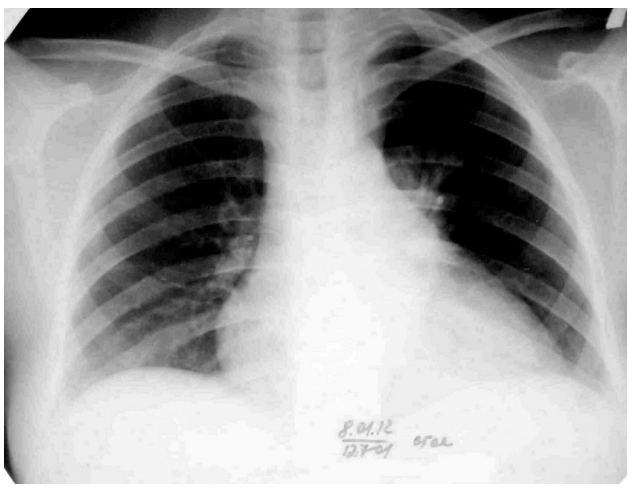
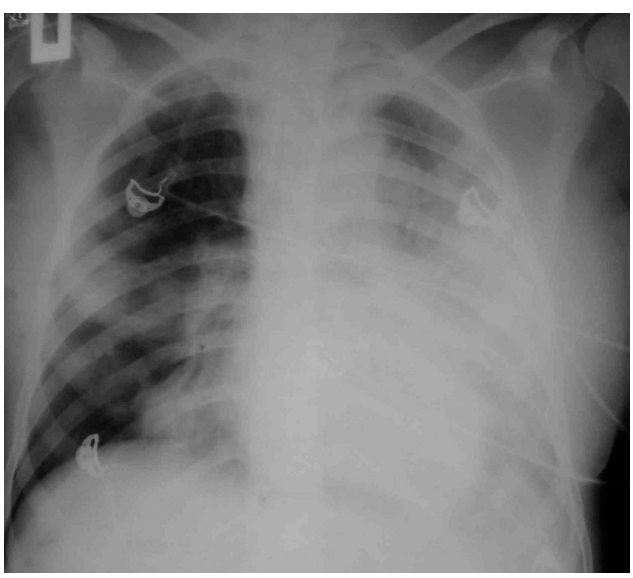


Рисунок 2.
Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (20.01.12)



08.01.2012 – УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, желчный пузырь – без особенностей. Желчный пузырь: размер: 67×30 мм, с перегибом ближе к шейке, стенки гиперэхогенные, ровные. Содержимое гомогенное. УЗИ почек: левая – контуры волнистые, размер 114×59 мм, паренхима 19 мм, эхогенность паренхимы повышена; ЧЛС слева – структура деформированная, эхогенность повышена, в проекции визуализи-

руются мелкие гиперэхогенные структуры до 2-3 мм, полость не расширена; правая почка – контуры волнистые, размер 115×56 мм, паренхима 17 мм, эхогенность паренхимы повышена; ЧЛС справа – картина аналогичная. Корково-медуллярная дифференциация не прослеживается с обеих сторон.

08.01.2012 – обзорная рентгенограмма органов грудной клетки: пневматизация легких сохранена с обеих сторон, усиление рисунка корня легких с обеих сторон, расширение корня легких, расширение границ сердца влево, талия сглажена (рис. 1).

Произведен двукратный забор крови на стерильность (результат отрицательный от 18.01.12).

08.01.2012 – анализ крови: Hb – 86 г/л, Er – $3,02\times10^{12}$/л, Лейк. – $11,6\times10^{9}$/л, L-формула: нейтр. – $8,07\times10^{9}$/л, л – $0,52\times10^{9}$/л, м – $0,12\times10^{9}$/л, Тромб. – 217×10^{9}/л. Общий белок – 51 г/л, креатинин – 245 мкмоль/л, С-реактивный белок – 15,6 мг/мл, антитела к нативной ДНК – 13,4 Ед/мл.

Диагноз: СКВ, подострое течение, активность 3. Волчаночный нефрит, острая почечная недостаточность. Хроническая болезнь почек IV стадия. Анемия смешанного генеза (уремическая, аутоиммунная). Острый трахеобронхит. Susp. на очаговую пневмонию. Гипотония желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей.

С учетом данных острого трахеобронхита и подозрения на очаговую пневмонию 8.01.12 назначен цефтриаксон 1 г 2 р/сут, с 10.01.12 доза увеличена до 2 г 2 раза в сутки. Продолжена терапия микофенолат мофетилом по 1 000 мг 2 р/сут, преднизолоном 30 мг/сутки. На этом фоне сохранялись подъемы температуры до 38-39°С в вечернее время. С 14.01.12 цефтриаксон отменен, назначен цефоперазон/сульбактам 2 г 2 р/сутки.

16.01.12 в нижних отделах левого легкого выслушиваются мелкокалиберные влажные хрипы. РКТ: признаки 2-сторонней пневмонии, наличия небольшого количества жидкости в полости перикарда. 16.01.2012 – снижение зрения на правый глаз. Подозрение на волчаночный нейроваскулит. Заключение МРТ: атрофические изменения коры больших полушарий. ОАК: Hb – 67 г/л, Er – $2,42\times10^{12}$/л, Лейк. – $1,3\times10^{9}$/л, L-формула: нейтр. – $0,7\times10^{9}$/л, л – $2,3\times10^{9}$/л, м – $0,59\times10^{9}$/л, Тромб. – 192×10^{9}/л. Общий белок – 59 г/л, креатинин – 246 мкмоль/л, IgA – 1,8 мг/мл, IgM – 0,6мг/мг, IgG – 5,6 мг/мл. С учетом цитопении отменен микофенолат мофетил.

17.01.12 – ухудшение состояния: анорексия, нарастание слабости, анемии, лейкопении, быстрое нарастание уровня креатинина в крови – нарастание тяжести ОПН. 17, 18 и 19.01.12 проведено 3 пульса преднизолоном 600 мг/сут. Трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы.

20.01.12 – состояние крайне тяжелое, нарастание легочно-сердечной недостаточности: одышка, ортопноэ, тахипноэ, тахикардия, АД 100-90/80-60 мм рт. ст. Анализ крови: Hb – 69 г/л, Er – $2,41\times10^{12}$/л, Лейк. – $0,3\times10^{9}$/л, L-формула: нет элементов, Tr – 128×10^{9}/л. Общий белок – 49 г/л, креатинин – 295 мкмоль/л. При рентгенологическом обследовании легких: субтотальные деструктивные изменения левого легкого, полисегментарная пневмония правого легкого (рис. 2). Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Цефоперазон/сульбактам заменен на ципрофлоксацин (200 мг 2 раза в день внутривенно) и меронем (1 г 3 раза в день внутривенно). В связи с лейкопенией ($0,3\times10^{9}$/л) введен стимулятор лейкоцитарного ростка костного мозга филграстим (480 мг/сут в/в) – положительная динамика лейкоцитов крови с $0,3\times10^{9}$/л (21.01.12) до $2,7\times10^{9}$/л (23.01.12). Антибактериальная терапия, преднизолон. Трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы.

С 22.01.12 – усугубление симптомов сердечно-легочной недостаточности: АД 80-70/60-50 мм рт. ст., 23.01.12 – перевод на ИВЛ. ДВС-синдром, дальнейшее нарастание тяжести ОПН на фоне ХПН.

24.01.12 – на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности и нарастания сердечно-сосудистой недостаточности произошла остановка сердечной деятельности, в 11.00 констатирована смерть.

Патолого-анатомический диагноз: Двусторонняя полисегментарная пневмония с тенденцией к абсцедированию. СКВ, волчаночный нефрит, смешанная форма. Склероз, атрофия клубочкового и канальцевого аппарата почек. Агранулоцитоз, цитопения. Анемия смешанной этиологии. Геморрагический синдром с множественными кровоизлияниями в кожные покровы, слизистые оболочки. Ренальная гипертензия с выраженной гипертрофией левого желудочка.

Заключение

СКВ – системное заболевание, сложное для диагностики и лечения, с непредсказуемым прогнозом. Атипичные варианты дебюта и течения, прогрессирующее течение, резистентность даже к агрессивным методам патогенетической терапии, обширный спектр сопутствующей патологии – вот далеко не весь перечень проблем, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есаян А.М. Волчаночный нефрит // Consilium-Medicum. — 2009. — Т. 11, № 7. — С. 9-14.

2. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // Современная ревматология. — 2011. — № 4. — С. 25-30.

3. Клюквина Н.Г., Шекшина С.В., Насонов Е.Л. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки // Русский медицинский журнал. — 2002. — № 6. — С. 307-312.

4. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системная красная волчанка в практике врача-интерниста: современные вопросы диагностики и лечения // Consilium-Medicum. — 2011. — Т. 13, № 9. — С. 51-56.

5. Краснова Т.Н., Соколова И.А., Георгинова О.А. и др. Особенности реологических свойств крови у больных волчаночным нефритом // Клиническая нефрология. — 2009. — № 4. — С. 45-49.

6. Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению // Современная ревматология. — 2008. — № 3. — С. 18-21.

7. Тареева И.Е. Варианты течения волчаночного нефрита // Клиническая нефрология. — 2011. — № 2. — С. 5-8.

8. Демин А.А., Козлов В.А., Лисуков И.А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия и трансплантация стволовых кроветворных клеток при рефрактерной системной красной волчанке с поражением почек: отдаленные результаты лечения // Клиническая нефрология. — 2010. — № 5. — С. 34-40.

9. Кондратьева Л.В., Роденска-Лаповок С.Г., Решетняк Т.М. Инфаркт миокарда и геморрагический альвеолит при системной красной волчанке // Consilium-Medicum. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 17-21.