

Трудности диагностики волчаночного нефрита при дебюте системной красной волчанки у детей

М.Ю. Щербакова, О.Е. Гуревич,
О.И. Ярошевская, Е.А. Долгина, Л.А. Пронина

Российский Государственный медицинский университет, Морозовская ДКБ, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани с развитием иммунного воспаления в тканях самых различных органов, которое характеризуется прогрессирующим течением и при отсутствии лечения неблагоприятным прогнозом. Ранняя иммуносупрессивная терапия позволяет существенно улучшить прогноз заболевания. Исходя из этого, очень важна своевременная диагностика волчанки, однако эта задача не всегда легко выполнима. Клинические проявления СКВ очень разнообразны, многолики, и порой даже специалистам бывает трудно сразу установить правильный диагноз, особенно на ранних этапах, когда признаки системности заболевания могут ещё отсутствовать, и СКВ выступает «под маской» самых разнообразных заболеваний [1].

Почки у больного СКВ являются теми органами, что наиболее часто вовлекаются в патологический процесс [2]. Люпус-нефрит (ЛН) клинически выявляется у 50–70 % больных с СКВ, а морфологические изменения в почках встречаются ещё чаще – практически у всех больных. Для ЛН характерны все клинические проявления, описанные при гломерулонефритах вообще – от изолированного мочевого синдрома до развития тяжёлого нефротического синдрома и быстро прогрессирующего гломерулонефрита. При этом нет каких-либо специфических признаков, свойственных именно ЛН, и при постановке диагноза ориентируются в первую очередь на другие клинические проявления волчанки и/или на свойственные ей иммунологические изменения [3].

Прогноз СКВ во многом определяется именно вовлечением почек. У 20 % больных люпус-нефрит может приводить к терминальной почечной недостаточности, особенно при отсутствии адекватного лечения. При этом положительное влияние иммуносупрессивной терапии на активность ЛН и в целом на выживаемость больных СКВ подтверждено многочисленными контролируемыми исследованиями. Поэтому терапия ЛН должна быть своевременной и продолжительной, что невозможно без корректной его диагностики [4].

У детей СКВ характеризуется более острым началом и течением заболевания и менее благоприятным исходом, чем у взрослых. ЛН у детей в большинстве случаев присоединяется на первом – втором году заболевания, а у трети больных его симптомы имеют место уже в момент дебюта [1]. При этом не всегда такие яркие симптомы СКВ, как артриты и артралгии, дерматит и «волчаночная бабоч-

ка» возникают одновременно с нефритом. У каждого второго больного при развитии ЛН в дебюте клиника поражения почек является доминирующей и формирует так называемые «нефритические маски» СКВ [5]. В подобных случаях диагностика СКВ может вызывать определённые затруднения, так как дети с диагнозом «острый гломерулонефрит» госпитализируются не в специализированные ревматологические отделения, а в отделения нефрологии или терапии многопрофильных больниц, где у врачей нет опыта в диагностике и лечении СКВ. Может пройти некоторое время до того момента, когда проявления системности заставят врача подумать о возможности волчанки и провести определение антител к ДНК и антинуклеарного фактора. В таких случаях своевременной диагностике способствует выявление таких «особенностей» нефрита, которые заставляют подумать о его вторичной природе.

Исходя из этого, мы поставили перед собой цель проанализировать особенности клинических и лабораторных проявлений нефрита у детей с СКВ, госпитализированных в Морозовскую детскую клинику с периодом с 2002 по 2009 годы.

За указанный период в МДКБ были госпитализированы 11 детей с СКВ, что составило менее 0,1 % от общего числа больных, госпитализированных за этот период. Соотношение мальчиков и девочек было 4/7, возраст – от 7 до 15 лет, при этом 6 человек были старше 12 лет. Диагноз СКВ был поставлен при направлении в стационар только 1 девочке с отягощённым по волчанке семейным анамнезом. Пятеро детей, т. е. почти половина были госпитализированы с направляющим диагнозом острого гломерулонефрита, ещё у 2 детей симптомы нефрита были выявлены в процессе обследования. У остальных детей непосредственной причиной госпитализации был суставной синдром (2), лихорадка (2), кожные высыпания (2).

Таким образом, по нашим данным, в большинстве случаев имела место именно «нефритическая маска» СКВ. Поводом для пересмотра первичного диагноза и проведения иммунологического исследования часто были такие не характерные для предполагаемого первоначально заболевания изменения в анализах, как стойко и необычно высокая СОЭ, анемия, выраженная лейкопения (у 7 детей) и значительная тромбоцитопения (у 3 человек). Практически во всех случаях при наличии нефрита иммунологическое обследование, позволившее поставить диагноз СКВ, было проведено в течение 1–3 недель после поступления больного в клинику. Это позволило оперативно перевести детей для лечения в специализированные отделения – в детское отделение ГУ «Институт ревматологии» или в Клинику детских болезней ММА им. И.М. Сеченова. Мы приводим несколько описаний больных с «нефритической маской» СКВ с обращением особого внимания на те особенности клинических и лабораторных проявлений нефрита, которые заставляли усомниться в его первичной природе и произвести направленный поиск симптомов, свойственных СКВ.

В тех случаях, когда картина ЛН разворачивается уже на фоне тех или иных клинических симптомов СКВ, правильная интерпретация клинических и лабораторных симптомов не представляет трудной задачи. Однако, по нашим данным, подобная ситуация имела место только у 1 больной.

Аня П., 9 лет, поступила в боксированное отделение МДКБ в начале июня с направляющим диагнозом «Острый гломерулонефрит. Вирусный гепатит. Астеноневротический синдром». За неделю до госпитализации без видимой связи с предшествующим заболеванием остро возникли

одышка, головная боль, тошнота и рвота, желтушность кожных покровов, появилась моча «цвета мясных помоев». Обследование по месту жительства показало наличие гипербилирубинемии, повышение трансаминаз и одновременно выраженную эритроцитурию и протеинурию – 0,5–1 г/л. Обследование в МДКБ подтвердило наличие у ребенка не только нефрита с умеренным нарушением функции почек, но и гепатита. Однако наряду с этим имели место симптомы миокардита (расширение границ сердца, признаки застойной сердечной недостаточности, изменения ЭКГ) и перикардита, системная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, изменения в периферической крови – выраженная гипохромная анемия, лейко- и тромбоцитопения. Кроме того, обращали на себя внимание подавленное настроение девочки, депрессия, негативизм и аутоагрессия, а также изменения слизистой оболочки полости рта в виде афтозного стоматита. Все эти данные позволили практически с первых же дней заподозрить системную красную волчанку.

При сборе анамнеза выяснилось, что ещё 4 месяца назад девочка стала жаловаться на боли и припухлость в проксимальных межфаланговых суставах пальцев рук. При обследовании в терапевтическом отделении ДКБ им. Г.Н. Сперанского был поставлен диагноз реактивного артрита и назначено лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. Из отделения была выписана досрочно в связи с депрессией и анорексией, жалобами на повторную рвоту и похудание, которые психиатр расценил как реакцию на госпитализацию. В течение следующих месяцев (март–май) ребёнок находился дома и лечился антидепрессантами, при этом периодически отмечались подъёмы температуры до субфебрильных цифр, увеличение периферических лимфоузлов, выпадение волос. Эти данные практически не оставляли сомнений, что поражение почек у больной является одним из синдромов системной красной волчанки. Иммунологическое исследование подтвердило это предположение, выявив повышение титра антител к ДНК (> 100) и антинуклеарного фактора ($1 : 320$).

У данной больной люпус-нефрит развился через 4 месяца после появления первых симптомов, и к моменту его манифестации уже имело место поражение нескольких органов и систем. Это позволило достаточно легко распознать волчаночную природу нефрита. Следует также обратить внимание, что ряд фактов мог бы заставить заподозрить СКВ у данной больной даже до развития нефрита. К этим симптомам можно отнести: 1) немотивированную тяжёлую депрессию; 2) анорексию, рвоту, похудание; 3) лимфоаденопатию; 4) выпадение волос; 5) субфебрилитет и длительное сохраняющееся выраженное увеличение СОЭ при исчезновении симптомов артрита. Следует также обратить внимание на появление первых жалоб в начале весны (февраль–март) и резкое ухудшение состояния в начале июня, то есть на возможную роль инсоляции как провоцирующего фактора, что может явиться дополнительным аргументом в пользу СКВ.

У остальных детей с СКВ и нефритом, госпитализированных в МДКБ, симптомы ЛН развились в начале болезни, когда ещё отсутствовала типичная картина системного заболевания. В таких случаях большую роль в правильной диагностике волчанки играло выявление таких особенностей клинической картины, которые могли бы заставить усомниться в первоначальном диагнозе острого гломерулонефрита. Следует отметить, что подобные симптомы, как правило, не бросались в глаза

и требовали активного их поиска. Приводим примеры подобных историй болезни.

Сергей Е., 15 лет, переведён в МДКБ из районной больницы пос. Мошино Московской области. За месяц до госпитализации стали беспокоить боли в ногах. Поводом для госпитализации послужил подъём температуры до 40°C , сопровождающийся припухлостью и болезненностью правого голеностопного сустава и проксимальных плюсне-фаланговых суставов II–IV пальцев левой стопы. Явления артрита были купированы в течение нескольких дней на фоне приёма нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако с первых же дней пребывания в стационаре отмечены протеинурия 1–1,5 г/л и эритроцитурия до 50 в п. з., а также повышение креатинина сыворотки крови до 143 мкмоль/л , что дало основание диагностировать острый гломерулонефрит. Была назначена обычная в подобных случаях терапия (антибиотики, антикоагулянты, антиагреганты); через 2 недели в связи с отсутствием положительной динамики ребёнок был переведен для дальнейшего лечения в МДКБ. Наличие у ребёнка гломерулонефрита не вызывало сомнений, однако имелись некоторые особенности клинической картины заболевания, которые позволяли усомниться в его первичной природе:

1. Несоответствие между отсутствием экстраренальных проявлений гломерулонефрита (отёков не отмечено; АД $100/50\text{ мм рт. ст}$) и высокой активностью, по данным лабораторных исследований (СОЭ – 68 мм/час , повышенные мочевины и креатинина сыворотки).
2. Угнетённое настроение и негативизм больного, снижение аппетита, потеря массы тела.
3. Длительно сохраняющаяся субфебрильная температура при отсутствии симптомов инфекции.
4. Небольшое увеличение всех групп периферических лимфоузлов.
5. Явления капиллярита на ладонях, хейлит, гингивит, заеды в углах губ.
6. Изменения в периферической крови: анемия ($\text{Hb} - 8,0\text{ г/дл}$), тенденция к лейкопении ($3,2 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении ($128 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с высокой СОЭ.

Следует отметить, что все эти признаки, взятые по отдельности, могли бы быть объяснены другими причинами и нестораживало скорее их сочетание. Такие симптомы, как капиллярит, похудание, изменения слизистых, гематологические сдвиги были выражены ещё неярко и их можно было выявить только при направленном активном поиске. Однако развитие нефрита у ребёнка в пубертатном периоде и непосредственно после быстро проходящего артрита заставило включить СКВ в круг возможных диагнозов и целенаправленно искать возможные клинические признаки, характерные для волчанки. Наличие вышеприведённых особенностей картины нефрита у мальчика послужило основанием к проведению иммунологического исследования. Анализ показал повышение титра антител к ДНК (> 57) и АНФ ($1 : 320$). Таким образом, у больного выявлялись такие несомненные критерии СКВ, как артрит, нефрит, иммунологические нарушения, а также нерезко выраженные депрессия, лимфоаденопатия и гематологические изменения, что позволило диагностировать системную красную волчанку менее чем через месяц после появления первых симптомов и перевести ребёнка на лечение в специализированное отделение.

В приведённом выше случае установление диагноза было облегчено сочетанием нефрита с поражением суставов, то есть дебют СКВ всё же не был в полном смысле слова моносиндромным. Однако в начале заболевания СКВ может являться и под чисто «нефритической маской», без явлений артрита, кардита, без ярко выраженного дерматита и. т. д. В таких случаях необходимо быть особенно внимательным к таким «нетипичным» клиническим проявлениям гломерулонефрита, которые могут заставить усомниться в его первичной природе. Приводим соответствующий клинический пример.

Виталий П., 12 лет, госпитализирован в МДКБ с направляющим диагнозом «Острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом». Данный диагноз основывался на том, что у мальчика отмечались небольшие отёки век, артериальная гипертензия (АД 150/100), изменения в моче в виде протеинурии – 2 г/л и макрогематурии. Как клиническая картина, так и лабораторные изменения: смешанный мочево-синдром, повышение мочевины и креатинина сыворотки (27 ммоль/л и 190 мкмоль/л соответственно) были вполне характерны для острого постстрептококкового гломерулонефрита (ОГН). Но при этом настораживали необычные для ОГН анамнестические данные. Отсутствовало типичное для постстрептококкового ОГН острое начало через 2–3 недели после носоглоточной инфекции или стрептодермии, не отмечалось также повышения АСЛ-О в сыворотке крови. При этом в течение последнего месяца ещё до появления макрогематурии имели место такие симптомы, как резкое снижение аппетита, повторяющиеся приступы рвоты после еды, потеря массы тела, периодические подъёмы температуры до субфебрильных цифр.

В отделении у ребёнка также отмечались снижение аппетита вплоть до полной анорексии и повторные приступы рвоты. Хотя эти симптомы можно было бы объяснить наличием почечной недостаточности острого периода, но по своей выраженности они явно превосходили те симптомы, которые обычно отмечаются у больных в периоде начальных проявлений ОГН. Кроме того, изменения психологического состояния мальчика (резко угнетённое настроение, отказ от общения, выраженный негативизм) были выражены намного сильнее, чем у детей, просто остро переживающих факт заболевания и госпитализации. Поэтому, хотя у больного в момент госпитализации не отмечалось никаких физических и лабораторных изменений, кроме тех, что характерны для ОГН, упомянутые особенности клинической картины помешали с уверенностью остановиться на этом диагнозе. На седьмой день пребывания в МДКБ у ребёнка появились признаки геморрагического синдрома: носовое кровотечение, экхимозы, единичные петехии и инъекционный синдром. Количество тромбоцитов в периферической крови упало от исходно нормального уровня до $41 \times 10^9/\text{л}$, что также не укладывалось в картину ОГН. Помимо этого, внимательный осмотр заставил обратить внимание на гиперемии и шелушение кожи в области скул и переносицы, ранее расцененные как проявление атопического дерматита, на неярко выраженные изменения слизистой полости рта в виде гингивита, хейлита и неяркой энантемы, а также на небольшое увеличение всех групп периферических лимфоузлов и селезёнки. Все эти данные заставили предположить системную красную волчанку с развитием вторичного антифосфолипидного синдрома.

Это предположение было подтверждено при обнаружении повышенного титра антител к ДНК (> 51) и к кардиолипину (> 100). Данные иммунологического обследования позволили поставить у ребёнка диагноз достоверной СКВ менее чем через 2 недели после дебюта нефрита.

Приведённый клинический пример показывает, что «моносиндромность» в дебюте СКВ скорее кажущаяся. Однако такие симптомы, как неспецифические кожные высыпания и изменения слизистой оболочки полости рта, лимфоаденопатия и увеличение селезёнки, повышенная температура, гематологические изменения и нарушения психического состояния больного либо ускользают от внимания врача, либо объясняются другими причинами (аллергическая реакция, присоединение интеркуррентных заболеваний, особенности характера ребёнка и т. д.). Тем не менее, именно подобные особенности, не укладывающиеся полностью в клиническую картину предполагаемого заболевания, способны заставить врача подумать о возможности СКВ. В этих случаях важную роль в ранней диагностике волчанки играет своевременное назначение иммунологического обследования.

Таким образом, проведённый нами анализ показывает, что расхождение первичного и клинического диагноза имело место практически во всех случаях СКВ, за одним исключением (девочка с отягощённым по волчанке семейным анамнезом). Трудность диагностики СКВ на раннем этапе была обусловлена полиморфизмом клинических проявлений заболевания; а также тем обстоятельством, что на ранних сроках ещё не успевали проявиться признаки полиорганного поражения. Одним из самых частых проявлений СКВ в дебюте был люпус-нефрит, расценённый первоначально как первичный острый гломерулонефрит. Важную роль для корректной диагностики СКВ играло не столько сочетание нефрита с поражением других органов и систем, сколько выявление следующих необычных для острого гломерулонефрита черт:

- кожные изменения (неспецифические экзантемы, малозаметные капиллярпиты);
- изменения слизистой полости рта (гингивиты, хейлиты, стоматиты, энантемы);
- лимфоаденопатии;
- повышение температуры при отсутствии симптомов инфекции;
- гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лимфопения);
- изменения психического состояния больного (депрессия, негативизм, агрессия), особенно в сочетании с анорексией, рвотой и потерей массы тела.

Наличие подобных симптомов у ребёнка с гломерулонефритом требует обязательного и как можно более раннего проведения иммунологического обследования с определением титра антител к ДНК и антинуклеарного фактора для исключения системной красной волчанки.

Литература

1. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка. // Кардиология и ревматология детского возраста / Под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. 2-е изд. М.: 2009; 751–780.
2. Есаян А.М. Волчаночный нефрит // Consilium medicum. 2009; 11: 7: 9–14.
3. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз // Нефрология и диализ. 2003; 5: 2: 116–121.
4. Аткинс Р. Системная красная волчанка: волчаночный нефрит // Нефрология и диализ. 2001; 3: 1: 84–88.
5. Подчерняева Н.С. Волчаночный нефрит у детей // Вопросы современной педиатрии. 2006; 5: 2: 66–75.