

Трудности дифференциальной диагностики и лечения случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и полиорганной недостаточностью

Е.В. Захарова, О.Б. Муравьев, И.И. Яковлева, Е.И. Ипатьева
Московская городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

A case of sle with rapidly progressive glomerulonephritis and multiple organ failure – differential diagnosis and treatment

E.V. Zakharova, O.B. Muravjov, I.I. Jakovleva, E.I. Ipatjeva

Клинические проявления поражения почек встречаются более чем у половины пациентов с системной красной волчанкой, причем у 30% этих больных наблюдается быстро прогрессирующая почечная недостаточность, в 1–2% случаев встречается ОПН [3]. В некоторых случаях заболевание может иметь бурное течение с выраженной гипертензией, отеками, сердечной недостаточностью, энцефалопатией и необратимым нарушением функции почек [2]. Выполнение биопсии почки желательно у всех пациентов с волчанкой и признаками поражения почек, поскольку данные биопсии определяют прогноз и влияют на характер проводимого лечения [4, 5].

Наиболее часто встречающейся морфологической формой гломерулярного повреждения является пролиферативный нефрит с наличием преимущественно субэндотелиальных иммунных депозитов. Мезангиальная пролиферация может быть выражена различно – от очагового пролиферативного гломерулонефрита до диффузного пролиферативного гломерулонефрита с образованием полулуний, последние ассоциируются с тяжелым клиническим течением и плохим прогнозом [3, 6, 8]. Некротизирующие формы нефрита со значительной клеточной пролиферацией, но без иммунных депозитов, встречаются редко [1, 7].

Почти у половины больных с системной красной волчанкой первоначально диагностируются другие заболевания, и подтвердить диагноз без исследования антинуклеарных антител удастся редко. Классическим признаком являются антитела к нативной ДНК. Интерпретация антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) при наличии антинуклеарных антител затруднена, однако в случае пролиферативных, а не некротизирующих изменений, а также при обнаружении депозитов иммуноглобулинов в клубочках, диагноз волчанки, как правило, не вызывает сомнений [3].

Раннее иммуносупрессивное лечение существенно улучшает выживаемость, терминальная ХПН развивается лишь у 10–15% больных. Основной причиной смерти пациентов с волчаночным нефритом в настоящее время является сепсис, а также внепочечные проявления заболевания, такие как поражение центральной нервной системы и легких [3].

Большая часть осложнений, встречающихся на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии (инфекционные осложнения, цитопения, тромбозы, асептические некрозы костей), ассоциированы с самим заболеванием и лишь потенциально усиливаются лечением. Осложнениями же собственно кортикостероидной терапии являются: язвенные кровотечения, катаракта, диабет, остеопороз, а цитостатической – угнетение кроветворения [3].

В качестве примера трудностей дифференциальной диагностики случая системной красной волчанки с быстро прогрессирующим гломерулонефритом приводим собственное наблюдение.

Больная В., 29 лет, жительница Казахстана. В детстве наблюдалась с диагнозом хронический пиелонефрит, сведений о данных обследования и характере лечения нет. Три беременности – в 1993, 1997 и 2002 гг. – протекали с артериальной гипертензией и протеинурией до 1%. Первая беременность закончилась на сроке 7 месяцев прерыванием в связи с внутриутробной гибелью плода, вторая и третья – нормальными срочными родами. В течение последних трех лет периодически беспокоили приступообразные боли в правом подреберье, сопровождавшиеся лихорадкой, лечилась в стационаре, данных о диагнозе и проводившемся лечении нет.

В августе 2003 г., через год после третьих родов, на фоне интенсивной физической нагрузки появились боли в суставах, высыпания на коже, слабость, отеки на ногах, головные боли. Зарегистрировано повышение

АД до 180/100 мм рт. ст. В сентябре была госпитализирована по месту жительства, получала диуретики без эффекта, сведений о результатах обследования нет. Отеки нарастали, появилась одышка, отметила уменьшение количества мочи. В начале декабря приехала в Москву, при амбулаторном обследовании выявлено повышение АД до 205/100 мм рт. ст., протеинурия, анемия, ускорение СОЭ, повышение креатинина плазмы до 466 мкмоль/л. С 10 декабря развилась анурия.

12 декабря 2003г. больная была госпитализирована бригадой СМП в нефрологическое отделение ГКБ имени Боткина с направительным диагнозом хронический гломерулонефрит, ХПН. Жалобы при поступлении на чувство нехватки воздуха, боли в левом плече, отсутствие мочи. Состояние крайне тяжелое, сознание спутанное, беспокойна, температура 37,6 °С. Положение ортопноэ, на коже туловища и конечностей мелкие рубчики и участки гиперпигментации. Анасарка, массивные плотные отеки. ЧДД 44 в 1 мин., дыхание проводится во всех отделах, в нижних отделах на фоне ослабленного дыхания выслушиваются звонкие среднепузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ритм правильный, ЧСС 140 в 1 мин, над всеми точками аускультации определяется грубый шум. АД 210/120 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита и отечной подкожной клетчатки, безболезненный, пальпация внутренних органов невозможна. Стула не было несколько дней, анурия в течение 2 суток.

При обследовании: Нб 46 г/л, Л 15,8 тыс., п/я 8%, с/я 78%, лимфоциты 14%, тромбоциты 234 тыс./мкл, СОЭ 26 мм/час. Креатинин плазмы 468 мкмоль/л, мочевины 23,9 ммоль/л, общий белок 57 г/л, альбумин 39 г/л, калий плазмы 7,0 ммоль/л, натрий 127 ммоль/л, рН 7,3, SB 16,6 ммоль/л, BE – 8,7 ммоль/л, рСО₂ 33,3 мм рт. ст., рО₂ 47,6 мм рт. ст., сатурация О₂ 79,9% в венозной крови. В моче белок 1,5%, Л 10–12, ЭР 2–4 в п/зрения. ЭКГ – нижнепредсердный ритм, горизонтальное положение ЭОС. Рентгенография грудной клетки: небольшое количество жидкости в синусах, корни легких расширены. В прикорневых и нижних отделах – участки затемнения. Сердце митральной конфигурации, расширено влево (рис. 1). УЗИ – асцит, двухсторонний гидроторакс, жид-

кость в перикарде, печень увеличена, нижняя полая вена расширена, почки размерами до 135x56мм, паренхима до 24 мм, повышенной эхогенности. Чашечно-лоханочная система не расширена.

Произведена внутривенная инфузия 500 мг лазикса и капельное вливание раствора нитроглицерина, начата терапия фенамоном и клофелином. В течение 12 часов диурез составил 200мл, сохранялась одышка до 40 в 1 мин., влажные хрипы в легких, тахикардия, АД 200/100 мм рт. ст.

Учитывая артралгии, следы высыпаний на коже, лихорадку, лейкоцитоз, анемию, гиперазотемию, грубый шум над областью сердца, увеличение размеров почек, выставлен предположительный диагноз: сепсис, ОПН, острый респираторный дистресс-синдром, не исключалось наличие бактериального эндокардита. В связи с выраженной дыхательной и почечной недостаточностью больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных с целью проведения ИВЛ и заместительной почечной терапии.

Произведена оротрахеальная интубация, начата ИВЛ в режиме принудительной вентиляции и заместительная почечная терапия в режиме постоянной вено-венозной гемодиализации, антикоагулянтная терапия фраксипарином, назначен тиенам в дозе 3 г/сутки, Н₂-блокаторы. Выбор метода ЗПТ определялся степенью тяжести состояния больной и объемом предполагаемой ультрафильтрации.

Длительность ПГДФ 103 часа, ультрафильтрация 33,5 литра. Отеки уменьшились, АД стабилизировалось на уровне 140/90 мм рт. ст., ликвидировались хрипы в легких и тахикардия, восстановился синусовый ритм. Нормализовались показатели электролитного баланса, КЩС и оксигенации крови, креатинин плазмы 131 мкмоль/л. При контрольной рентгенографии грудной клетки – значительная положительная динамика: размеры и интенсивность зоны затемнения в правом легком уменьшились, корни структурны, однако в центральных отделах легких и верхних легочных полях отмечены очагово-подобные тени (рис. 2).

Вместе с тем сохранялись лихорадка, анемия, оли-

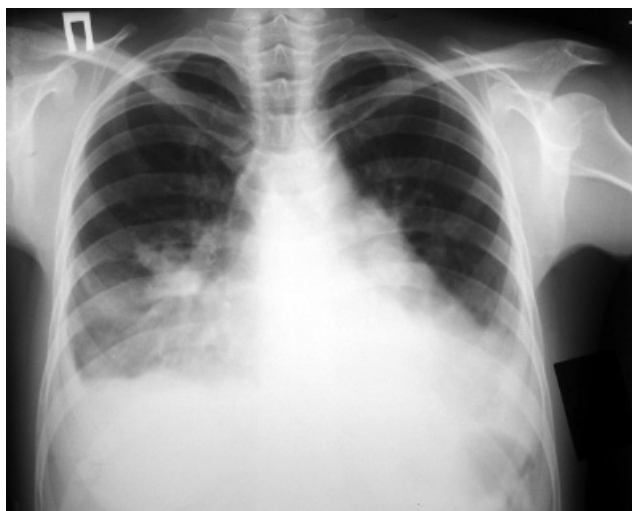


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больной В. при поступлении



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больной В. на фоне ИВЛ и ЗПТ

гурия (не более 150 мл мочи в сутки), энцефалопатия. Произведена трахеостомия, ИВЛ продолжена в режиме интермиттирующей принудительной вентиляции, ЗПТ в дальнейшем проводилась в режиме интермиттирующего ГД 3–4 раза в неделю (креатинин плазмы 450–177 мкмоль/л), производились гемотрансфузии. Отеки постепенно ликвидировались, на 10-е сутки восстановлено адекватное самостоятельное дыхание. Учитывая быструю положительную динамику разрешения дыхательной недостаточности, на 3-е сутки было высказано сомнение в диагнозе «Сепсис, ОРДС».

Обследование продолжено. Посев крови (трижды) стерилен. ЭХО-КГ: толщина миокарда и размеры камер сердца в пределах нормы, клапанный аппарат не изменен, вегетации не обнаружены, перикард не утолщен, жидкости в полости перикарда нет. Глазное дно – сосуды узкие, артерии нитевидные. ЛОР – патологии не обнаружено. Гинекологический осмотр – хронический метроэндометрит, удалена ВМС. Фтизиатр – признаков туберкулезного поражения легких нет.

На основании данных дообследования диагноз бактериального эндокардита, сепсиса как возможной причины ОПН, был отвергнут. Учитывая поражение почек с клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита, а также легких, суставов, кожи, системы крови, дифференциальный диагноз проводился между микроскопическим полиангиитом, системной красной волчанкой и синдромом Гудпасчера. Произведено иммунологическое обследование, на 12-е сутки выполнена пункционная биопсия почки.

LE-клетки +, АНФ 1/320, антитела к ДНК 62 (норма до 20), криопреципитины ++, рANCA 1/160, антитела к кардиолипину IgG 100 (норма до 20), антитела к ГБМ не обнаружены. Данные светооптического исследования биоптата: биоптат представлен корковым слоем до 24 клубочков и тканью пирамид. В большинстве клубочков определяются полунуния с явлениями склероза, сосудистые петли клубочков деформированы, склерозированы, очаговая пролиферация мезангиоцитов. Диффузный склероз стромы с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Эпителий извитых канальцев в состоя-

нии белковой дистрофии и очаговой атрофии, просвет их расширен. Артериолосклероз. Амилоида не найдено.

Заключение: картина экстракапиллярного пролиферативного гломерулонефрита с фибропластической трансформацией и тубуло-интерстициальным компонентом (рис. 3–7).

В связи с невозможностью по техническим причинам выполнить иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследование биоптата, дифференциальный диагноз между иммунокомплексным и малоиммунным экстракапиллярным гломерулонефритом был затруднен. Однако, учитывая наличие пролиферации по данным световой микроскопии биоптата почки, а также яркую иммунологическую активность, был поставлен диагноз: системная красная волчанка с поражением почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, морфологически – пролиферативный экстракапиллярный), легких, кожи, суставов, системы крови и вторичным антифосфолипидным синдромом.

На 18-е сутки начата иммуносупрессивная терапия: «пульсы» метилпреднизолона 500–1000–1000–1000 мг через день, затем метипред внутрь 48 мг/сут, «пульс» циклофосфана – 400 мг. Антибиотики отменены. Температура нормализовалась, значительно уменьшились проявления энцефалопатии, рентгенологически – очаговых и инфильтративных теней в легочной ткани не обнаружено (рис. 8). Анемия, олигурия и азотемия сохранялись, сформирована артерио-венозная фистула. Продолжено лечение ГД, проводились санационные бронхоскопии.

Через 2 недели после начала иммуносупрессивной терапии возобновилась одышка, субфебрилитет, в нижних отделах левого легкого появились мелкопузырчатые влажные хрипы на фоне ослабленного дыхания. При очередном рентгенологическом исследовании грудной клетки очаговых теней нет, усиление легочного рисунка, более выраженное справа (рис. 9). Состояние расценено как рецидив пульмонита, проведен сочетанный «пульс» 1000 мг метилпреднизолона и 800 мг циклофосфана, назначен максипим в дозе 2 г/сут, интенсифицирован диализный режим. Температура нормализовалась, одыш-



Рис. 8. Рентгенограмма грудной клетки больной В., дальнейшая положительная динамика

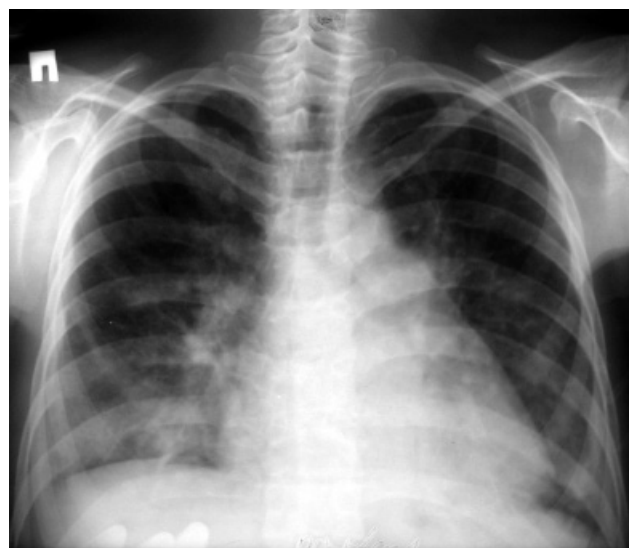


Рис. 9. Рентгенограмма грудной клетки больной В., пульмонит

ка и хрипы в легких ликвидировались, рентгенологически – положительная динамика, однако через неделю отмечена лейкопения до 1,5 тыс./мкл (Hb 90 г/л, эр. 2,3 млн/мкл, тромб. 210 тыс./мкл). На этом фоне вновь рецидив лихорадки, в легких аускультативно и рентгенологически – без отрицательной динамики. Обнаружены творожистые налеты в полости рта, при санационной бронхоскопии – слизисто-гнойная мокрота.

Проведены «пульсы» метилпреднизолона 500 и 1000 мг, максипим заменен на ципрофлоксацин, назначен флюконазол. Температура нормализовалась, уровень лейкоцитов повысился до 8,6 тыс./мкл. Больная деканюлирована.

Через полтора месяца от начала патогенетической терапии доза метипреда постепенно снижена до 44–40–36 мг/сут. Сохранялась олигурия, периодически беспокоили боли в правом подреберье, послабление стула, рвота. При УЗИ брюшной полости и почек значимой патологии не обнаружено, больная осмотрена гастроэнтерологом, заподозрен псевдомембранозный колит на фоне массивной антибактериальной терапии, начата терапия ферментными препаратами, энтеросорбентами, эубиотиками. Боли сохранялись, однократно отмечен обильный стул темно-вишневого цвета, при ЭГДС – язва субкардиального отдела желудка с признаками состоявшегося кровотечения, недостаточность кардии, эрозивный эзофагит. Усилена противоязвенная терапия, продолжено снижение дозы метипреда, рецидивов кровотечения не было, боли уменьшились.

22 февраля 2004 г. (67-е сутки) – состояние средней тяжести. В ясном сознании, температура нормальная, кожа бледная, чистая, отеков нет. ЧДД 22 в 1 мин, дыхание проводится во всех отделах, выслушиваются единичные влажные хрипы под углом лопатки слева. Тоны сердца ясные, ритм правильный, систолический шум на верхушке и точке Боткина, ЧСС – 96 в 1 мин. АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный в правом фланке, стул полуоформленный, обильный, обычного цвета. Почки не пальпируются, область их безболезненна, мочеиспускание свободное, диурез 100 мл/сут (продолжается лечение ГД, всего проведено 25 процедур). Hb 105 г/л, Л8,2 тыс./мкл, тромб. 168 тыс./мкл, креатинин 290 мкмоль/л, мочевины 9,8 ммоль/л, общий белок 56 г/л, калий 5,4 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л, рН 7,39, BE – 0,8 ммоль/л, pO₂ 83,3, сатурация O₂ 96,2% в венозной крови, ANF 1/80, антитела к кардиолипину 22, рANCA не обнаружены, сANCA не обнаружены.

23 февраля больная транспортирована в аэропорт и вылетела в Гамбург (семья отбывала на ПМЖ в Германию). Госпитализирована в отделение нефрологии Университетской Клиники г. Гамбурга. Диагноз СКВ подтвержден, внепочечные проявления заболевания отсутствуют, функция почек не восстановилась. В настоящее время состояние относительно удовлетворительное, больная находится на амбулаторном ПГД, получает терапию малыми дозами преднизолона, далагиллом.

Таким образом, у больной, поступившей в клинику с диагнозом «ОПН», признаками поражения легких,

суставов и системы крови и морфологической картиной экстракапиллярного гломерулонефрита (по данным световой микроскопии), проведение дифференциального диагноза между иммунокомплексным гломерулонефритом в рамках системной красной волчанки и малоимунным гломерулонефритом в рамках ANCA-ассоциированного васкулита был затруднен отсутствием возможности иммуногистохимического и электронномикроскопического исследования биоптата. Тем не менее, наличие выраженной пролиферации, отсутствие некротизирующих изменений, высокие титры антител к ДНК, ANF, антител к кардиолипину, позволило остановиться на диагнозе «Системная красная волчанка».

Комплексная интенсивная терапия, включавшая в себя ЗПТ в сочетании с респираторной поддержкой, позволила обеспечить выживание больной, иммуносупрессивное лечение привело к ликвидации экстра-ренальных проявлений заболевания, однако достичь восстановления почечной функции не удалось, что соответствует тяжести морфологических изменений почечной ткани. Развившиеся в ходе лечения осложнения характерны для больных с тяжелыми формами системной красной волчанки, получающих массивную иммуносупрессию, однако их наличие, по нашему мнению, не повлияло на результаты терапии.

Авторы благодарят И.И. Габдурахманова (зав. отделением эндоурологии ГКБ имени С.П. Боткина), выполнившего пункционную биопсию почки, доцента В.С. Тимохова, профессора В.А. Варшавского (кафедра патологической анатомии ММА имени И.М. Сеченова), проводившего светооптическое исследование биоптата, и А.В. Суханова (НИИТиО МЗ РФ), проводившего электронномикроскопическое исследование, а также профессора Н.А. Томилину (НИИТиО МЗ РФ) и профессора М. Эль Нахаса (Шеффилдский Почечный Институт, Великобритания) за ценные консультации.

Литература

1. Akhtar M, Al Dalaan A, El Ramahi KM. Pauci-immune necrotizing lupus nephritis: report of two cases. *Am J of Kidney Dis* 1994; 23: 320–325.
2. Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphology classification of lupus nephropathy. *Am J of Kidney Dis* 1982; 2: 142–149.
3. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413–424.
4. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. *Renal Disease*, Tokyo: Ikkagu-Shoin 1995; 151–179.
5. Kasbgarian M. Lupus Nephritis: Lessons from the path. *Lab Kidney Int* 1994; 45: 928–938.
6. Ponticelli C, Imbasciati ED. Brancaccio et al. Acute renal failure in systemic lupus erythematosus. *British Medical Journal* 1974; 3: 716–719.
7. Schwartz MM, Roberts JL, Lewis EJ. Necrotizing glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Human Pathol* 1983; 14: 158–167.
8. Walport JM. Systemic Lupus erythematosus. In *Clinical aspects of immunology* (5-th ed). Blackwell Scientific Publications, Boston: 1161–1204.