

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.И.Трофименко, А.А.Шумилина, А.А.Яковенко, 2008  
УДК 616.5-002.524+616.61-002]-06:616.716.85

*А.В. Смирнов<sup>1</sup>, А.М. Есаян<sup>2</sup>, И.И. Трофименко<sup>1</sup>, А.А. Шумилина<sup>1</sup>,  
А.А. Яковенко<sup>1</sup>*

## СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА У ПАЦИЕНТКИ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

*A. V. Smirnov, A. M. Essaian, I. I. Trofimenko, A. A. Shumilina, A. A. Yakovenko*

## A CASE OF HEMORRHAGIC ALVEOLITIS IN A PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS

<sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>2</sup>кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

**Ключевые слова:** геморрагический альвеолит, кровохарканье, легочное кровотечение, системная красная волчанка.

**Key words:** hemorrhagic alveolitis, hemoptysis, pulmonary haemorrhage, systemic lupus erythematosus.

Вовлечение дыхательной системы при системной красной волчанке (СКВ) происходит нередко и имеет самые разнообразные клинические проявления. Наиболее часто (45–60%) встречается острый плеврит, с выпотом или без него [1]. К другим вариантам относятся хроническое интерстициальное поражение легких (хронический интерстициальный пневмонит – 3–13%), сосудистое поражение (легочная гипертензия, окклюзивная васкулопатия), а также тромбэмболический синдром (как правило, при наличии антикардиолипидных антител). Возможно также поражение дыхательной мускулатуры с развитием дисфункции диафрагмы (синдром сморщенного легкого) [1]. Нередко развивается пневмония, т.к. пациенты с СКВ чрезвычайно подвержены оппортунистическим инфекциям как вследствие обусловленной болезнью дисфункции иммунной системы, так и вследствие проводимой агрессивной иммуносупрессивной терапии. Однако острое специфическое поражение легочной паренхимы является довольно редкой патологией [1] и, как правило, развивается при наличии высокой активности СКВ. В связи с этим на наш взгляд представляется интересным описание клинического случая развития указанной патологии у пациентки с СКВ.

Больная В., 42 лет, переведена в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ 29.03.04. из одной из городских больниц с жалобами на отеки голеней, эритематозные высыпания на лице по типу «бабочки», суб-

фебрилитет, общую выраженную слабость, одышку при небольшой физической нагрузке.

Известно, что с 22-летнего возраста – лекарственная и пищевая аллергия (сульфаниламиды, клубника, шоколад, цитрусовые), проявляющаяся эритемой на лице по типу «бабочки».

С лета 2003 года стал рецидивировать субфебрилитет, сопровождавшийся ломотой в кистях рук и покашливанием, что расценивалось как «простуда». Принимала аспирин, по поводу болей в суставах кистей – диклофенак. В ноябре 2003 года в связи с продолжавшимися периодами субфебрилитета обратилась к врачу. Патологии на рентгенограммах легких выявлено не было, а назначение антибактериальных препаратов (доксциклин) сопровождалось резким подъемом температуры до 38,9° С, в связи с чем антибиотик был отменен. Тесты на наличие инфекционных заболеваний были отрицательные. В анализах обращало внимание повышение СОЭ до 74 мм/ч; кроме того, была выявлена миома матки. В конце декабря, в связи с впервые возникшей гиперполименореей, выполнено диагностическое выскабливание матки. Данных за онкопатологию не получено. Однако 08.01.2004 года была произведена ампутация матки с придатками в связи с рецидивирующим маточным кровотечением на фоне миомы матки и системного эндометриоза. В связи с выраженной постгеморрагической анемией (Hb-70 г/л) в постоперационном периоде дважды проведена гемотрансфузия. Во время этой госпитализации впервые в общем анализе мочи зарегистрирована протеинурия 0,42 г/л и эритроцитурия-10-12 в п/зр. Креатинин сыворотки – 0,086 ммоль/л, мочевины – 7,2 ммоль/л.

С начала февраля 2004 года – вновь появление субфебрилитета. С середины февраля 2004 года отметила общее ухудшение самочувствия – слабость, тошноту. Впервые выявлено стойкое повышение АД – 160/90 мм рт.ст., (максимально – до 190/100 мм рт.ст.). С начала марта 2004 г. появились отеки стоп, затем – голеней, темная

Трофименко И.И., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Нефрокорпус, E-mail: it@nephrolog.ru

моча. 16 марта 2004 г в связи с появлением болей в животе в экстренном порядке была госпитализирована в одну из городских больниц с подозрением на острую патологию желудочно-кишечного тракта, впоследствии не подтвердившуюся. При обследовании: на рентгенограммах грудной клетки – жидкость в левой плевральной полости; в общем анализе мочи – белок-2,2 г/л, эритроциты – 12-15 в п/зр; клинический анализ крови: Hb-78 г/л; биохимические анализы крови: общий белок – 63 г/л, впервые отмечено повышение креатинина – 0,152 ммоль/л, выявлен положительный тест на ЛЕ-клетки. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациентка переведена в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ.

При поступлении в клинику 29.03.2004 отмечалась лихорадка 37,4°–38°С, бледность кожи и слизистых, эритематозные высыпания на щеках, носу, подбородке, геморрагическая сыпь на слизистой носоглотки, единичные мелкоочечные геморрагические высыпания на стопах, голених, животе, с тенденцией к нарастанию в течение нескольких последующих дней, отеки голеней, АД – 180/105 мм рт. ст., пульс – 90 уд/мин, ослабление дыхания в нижних отделах левой половины грудной клетки ниже угла лопатки.

В анализе мочи от 29.03.04: относительная плотность – 1010, белок – 4,8 г/л, лейкоциты – 10-12 в п/зр, Эр – покрывают все п/зр, цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр., цилиндры зернистые – 0-1 в п/зр. Выявлена азотемия: креатинин сыворотки крови – 0,34 ммоль/л, клиренс креатинина (Ссг) – 14,4 мл/мин, холестерин 5,3 ммоль/л, суточная потеря белка (СПБ) – 2,2 г. Данные иммунологического исследования 30.03.04: IgA – 2,24 г/л (норма – 0,8-5,2), IgM – 1,11 г/л (норма – 0,6-3,8), IgG – более 44 г/л (норма – 6,0-18,0), гемолитическая активность компонента (СН-50) – 23,1 усл.ед. (норма – 62-150), циркулирующие иммунные комплексы – 0,03 усл.ед. (норма – 0,06-0,08), Ревматоидный фактор – <1:20 (норма – <1:20), Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА): р АНЦА – 1:160 (норма – <1:40), сАНЦА – 1:160 (норма – <1:40), Антитела к базальной мембране клубочка, титр – <1:10 (норма – <1:10), Антиядерный фактор – 1:160 (норма – <1:10), Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) – >>200 Ед/мл (норма – <20), Ig-G антитела к кардиолипину – 9,4 Ед/мл (норма – <10).

При ультразвуковом исследовании почки больших размеров: 12,5x4,9 см, и 12,8x5,9 см правая и левая соответственно, паренхима – 1,8-1,2 см и 2,0-1,3 см, усиление эхогенности до I степени с обеих сторон.

Рентгенологически и сонографически двусторонний плевральный выпот, больше слева, умеренное количество жидкости в полости перикарда, незначительно выраженная диффузная гипокинезия миокарда (фракция выброса (Simpson) – 47%). Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не определялось.

На основании полисиндромности клинической картины (нефритический синдром, анемия, поражение кожи, серозиты, миокардит, васкулит), данных иммунологического обследования, диагностирована СКВ с поражением почек, сердца, кожи, быстропрогрессирующий нефритический синдром. В связи с высокой активностью заболевания, с 01.04.04. начата пульс-терапия метилпреднизолоном: 1000 мг в/в № 3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 60 мг/сут, 6.04.04

проведен пульс циклофосфамидом 800 мг в/в. Первоначально наметилась положительная динамика в виде регресса сыпи на коже и слизистых, нормализовалась температура. С 6.04.04 состояние больной внезапно резко ухудшилось, появилась нарастающая одышка, ортопноэ, кашель, массивное кровохарканье. Над нижними отделами легких, больше справа выслушивались влажные трения плевры. Сохранялась артериальная гипертензия – АД – 150-170/90-100 мм рт.ст. По данным ЭхоКГ существенной отрицательной динамики показателей не выявлено. На рентгенограммах грудной клетки 7 апреля 2004 появились признаки интерстициального, а затем (8 апреля 2008) – альвеолярного отека легких, локализованные преимущественно в прикорневых, нижних отделах и в верхней доле правого легкого. Отмечено нарастание анемии (Hb 85→71 г/л, Ht – 22%).

При обследовании не получено данных за нарастание сердечной недостаточности, тромбэмболию мелких ветвей легочной артерии, а также пневмонию, как причины резкого ухудшения состояния пациентки. Состояние больной расценено как проявление активности основного заболевания с вовлечением легких, в связи с чем 9 – 11.04.2004 вновь проведена пульстерапия метилпреднизолоном 800 мг в/в, что привело к регрессу одышки и кровохарканья, положительной динамике аускультативной симптоматики над легкими и рентгенологической картины. Наметилась также положительная динамика показателей красной крови. Продолжалась терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сутки. Кроме того, для профилактики инфекционных осложнений проводилась терапия антибиотиками, противовирусными препаратами. Азотемия сохранялась на прежнем уровне (Cr – 0,3 ммоль/л), нарастала протеинурия (СПБ – 3,77 г).

С 21.04.04 вновь резкое ухудшение состояния – лихорадка до 39,3°, вновь появление ортопноэ, массивного кровохарканья. Частота дыхания – 36-38 /мин, SpO<sub>2</sub> – 87-88%→85%. При аускультации вновь появились влажные хрипы, преимущественно над правым легким, выросла артериальная гипертензия до 170/120 мм рт. ст. Увеличилась выраженность отека легкого (отеки голеней, бедер). На рентгенограммах грудной клетки от 21.04.04 отмечена отрицательная динамика в виде тотального неоднородного затемнения правого легкого и подобного же характера изменения в верхней доле левого легкого, жидкость в обеих плевральных полостях. Наросла анемия (Hb – 51 г/л), сохранялась азотемия прежней выраженности, нарастала тяжесть нефротического синдрома (СПБ 8,57 г, общий белок – 42,1 г/л, альбумин – 23 г/л, холестерин – 7,2 ммоль/л). В связи с развившимся рецидивом заболевания, 21.04 – 23.04, повторно проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 800 мг в/в, затем вновь назначен преднизолон per os 60 мг в сутки, выполнено два сеанса плазмафереза, переливание отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором (выявлены антитела к эритроцитам). Проводимая терапия привела к уменьшению явлений дыхательной недостаточности, прекращению кровохарканья, отмечена положительная динамика рентгенологической картины.

Однако с 28.04.04, несмотря на продолжающуюся пероральную терапию преднизолоном, вновь очередной рецидив кровохарканья и нарастания дыхательной недостаточности. Рентгенологически вновь отмечалось на-

растание изменений, преимущественно в правом легком. С 30.04.04 вновь возобновлена пульстерапия метилпреднизолоном. С 1.05.04 к терапии присоединен азатиоприн, первоначально в дозе 50 мг из-за лейкопении ( $3,2 \times 10^9/\text{л}$ ), затем доза увеличена до 100 мг/сут, вновь проведено 2 сеанса плазмафереза. Наметилось клиническое и лабораторное улучшение в виде уменьшения одышки, исчезновения кашля, кровохарканья. Через три месяца от начала иммуносупрессивной терапии (9.07.2004): Hb – 116 г/л, Эр –  $3 \times 10^{12}/\text{л}$ , Лейк –  $7 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 14 мм/ч.; креатинин сыворотки – 0,11 ммоль/л, Ссг – 54,26 мл/мин, СПБ – 3,36 г., Антитела к дсДНК снизились с 200 до 77,8 Ед/мл.

В последующем продолжалась положительная динамика – рецидива легочной симптоматики, кожных высыпаний больше не отмечено, регрессировал нефротический синдром, восстановилась функциональное состояние почек.

Однако, несмотря на продолжительную агрессивную иммуносупрессивную терапию, длительно сохранялись признаки активности СКВ – положительный титр антител к дсДНК, антинуклеарный фактор, персистирование нефритического синдрома, что требовало постоянной коррекции доз иммуносупрессивных препаратов, без снижения до минимальной поддерживающей, несмотря на риск осложнений.

При обследовании в апреле 2008 г. Эр –  $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 121 г/л, Тромб –  $246 \times 10^9/\text{л}$ , Лейк –  $4,4 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/ч. Ан мочи:– отри. плотность – 1,013, белок – 0,13г/л, эритроциты ч/изм – 3-5 в п/зр, лейкоциты – 1-3 в п/зр, цилиндры гиалиновые – 0-1 в п/зр СПБ – 0,35 г, креатинин сыворотки – 0,072 ммоль/л, мочевины – 5,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (MDRD) – 75,4 мл/мин холестерин – 4,95 ммоль/л. На рентгенограммах грудной клетки и при ЭхоКГ патологических изменений не определяется. Иммунологическое исследование крови: 18.04.08. Антитела к дс ДНК – 24,9 Ед/мл (норма –  $<25$  Ед/мл), Антинуклеарный фактор  $<1:40$  (норма  $<1:40$ ). Терапия – преднизолон – 15 мг/сут, азатиоприн – 150 мг/сут, а также ингибиторы АПФ, дезагреганты, статины, препараты кальция, альфакальцидол.

Острое паренхиматозное поражение легких при СКВ может быть представлено острым люпус-пневмонитом и геморрагическим альвеолитом. Люпус пневмонит (1–4%) [1] проявляется развитием одышки, кашля, плевритных болей и лихорадки, а также наличием рентгенологически определяемых одно или двусторонних инфильтратов в легких. Во всех случаях необходимо тщательно исключать другие причины указанных симптомов, такие как пневмонию, тромбэмболию ветвей легочной артерии, сердечную недостаточность, часто осложняющих течение СКВ [1].

Геморрагический альвеолит ещё более редкое ( $<2\%$ ), чем волчаночный пневмонит, но потенциально фатальное проявление СКВ, с летальностью до 50–90% [1, 2], которое развивается, как правило, при наличии внелегочных поражений СКВ и почти всегда сочетается с высокой активностью люпус-нефрита [3, 4].

Клинически геморрагический альвеолит течет как острый люпус-пневмонит, но отличается быстрым развитием дыхательной недостаточности, сопровождающейся падением гемоглобина и гематокрита вследствие легочной кровопотери. Выраженность клинически явного геморрагического синдрома варьирует от кровохарканья до профузного легочного кровотечения. Однако отсутствие кровохарканья не исключает наличия геморрагического синдрома в легких при наличии у пациента остро развивающейся дыхательной недостаточности и рентгенологических инфильтратов, сопровождающихся снижением гематокрита [2, 3, 5].

Предполагаемый механизм развития повреждения при этом осложнении – некротизирующий микроангиит вследствие отложения иммунных комплексов и развития апоптоза с вовлечением альвеолярных капилляров и венул [3, 6–8]. Наличие гранулярных отложений иммунных комплексов и комплемента, выявляемых при трансбронхиальной биопсии [1, 7, 9], позволяет отличить геморрагический альвеолит при СКВ от других причин легочного геморрагического синдрома (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера). Помимо уже перечисленных, одной из частых причин легочных геморрагий при СКВ является антифософолипидный синдром [7], в данном случае не подтвердившийся.

В представленном случае, у пациентки на фоне высокой клинической и лабораторной активности СКВ с развитием тяжелого поражения почек, проявляющегося быстро прогрессирующим нефритическим синдромом, развилось острое рецидивирующее поражение легких, проявляющееся острой дыхательной недостаточностью, массивным кровохарканьем, нарастающей анемией, и рентгенологической картиной двустороннего асимметричного интерстициального и альвеолярного поражения легочной паренхимы. Не подтвердилось наличие пневмонии, а также других возможных причин легочного кровотечения, и было диагностировано развитие волчаночного поражения легких по типу геморрагического альвеолита. Интересно, что развитие геморрагического альвеолита уже после введения больших доз кортикостероидов и его рецидивирование, несмотря на повторные курсы пульс-терапии преднизолоном, является довольно характерным вариантом течения этого вида поражения легких при СКВ [2, 10].

С позиций дифференциального диагноза СКВ и системного васкулита, при наличии признаков поражения сосудов мелкого калибра почек, легких, кожи и слизистых, у данной пациентки интересно выявление положительного титра АНЦА. Извест-



но, что при СКВ обнаруживают антитела к множественным антигенам, большинство которых не специфичны для СКВ и являются результатом поликлональной В-клеточной активации. По данным литературы, АНЦА при СКВ выявляют у 25%–37,3% пациентов [11–13]. Анализ клинико-лабораторных данных позволяет сделать вывод, что, по видимому, АНЦА при СКВ, независимо от их вида, не имеют существенного диагностического значения, хотя довольно часто их положительный титр ассоциируется с наличием люпус нефрита [11–14].

При развитии геморрагического альвеолита у пациентов с СКВ, учитывая неблагоприятный прогноз данного осложнения, рекомендуется раннее начало агрессивной терапии глюкокортикостероидами. Именно применением подобной тактики объясняют улучшение выживаемости этой группы больных [5, 2, 15]. Эффективность циклофосфамида при лечении геморрагического альвеолита не очевидна [3]. Считается, что плазмафарез также может быть полезен в острых случаях, особенно при резистентности к описанной выше терапии, хотя не отмечено его влияния на улучшение выживаемости [3, 5].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое паренхиматозное поражение легких с геморрагическим синдромом (геморрагический альвеолит) является редким, но прогностически неблагоприятным осложнением при СКВ. Оно, как правило, развивается при первой манифестации заболевания, на фоне уже проводимой иммуносупрессии и склонно к рецидивированию, несмотря на начатую терапию. При подозрении на его развитие должен проводиться дифференциальный диагноз с пневмонией, аспирацией, тромбэмболическими осложнениями, нередко осложняющими течение СКВ. Показано раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикостероидами.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Keane MP, Lynch JP, III Rare diseases 7: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-166
2. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118(4): 1083-1090
3. Zamora MR, Warner ML, Tuder R et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus (SLE): clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76: 192-202
4. Kovacs L, Simon J, Kovacs A et al. [Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus], *Orv Hetil* 2000; 141(4): 179-183 [Article in Hungarian]
5. Badsha H, Teh CL, Kong KO et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(6): 414-421
6. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(4): 475-483
7. Paran D, Firemanb E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3(1): 70-75
8. Frankel, Stephen K, Cosgrove et al. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452-465
9. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2): 114-123
10. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(4): 291-295
11. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995; 38(5): 633-637
12. Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 533-537
13. Chin HJ, Ahn C, Lim CS et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000; 20(1): 57-63
14. Molnar K, Kovacs L, Kiss M et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2002; 27(1): 59-61
15. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez F et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6(5): 445-448

Поступила в редакцию 27.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.