

Д.Ю. Костенко<sup>1</sup>, И.В. Хелимская<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии, Хабаровск, Россия

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ «КОНКУРЕНТНЫХ» ПРОЦЕССОВ: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ПАЦИЕНТА С СОВРЕМЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

D.Y. Kostenko<sup>1</sup>, I.V. Khelimszkaya<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> — Far East State Medical University, Department of a Microbiology, Virology, Immunology, Khabarovsk, Russia

<sup>2</sup> — Far East State Medical University, Department of Hospital Therapy, Khabarovsk, Russia

## DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF «COMPETITIVE» PROCESSES: THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT THE PATIENT WITH THE MODERN COMORBIDITY. THE CLINICAL CASE

### Резюме

Статья посвящена проблематике своевременного диагностирования актуальной болезни — системной красной волчанки. Приведено описание клинического случая позднего начала системной красной волчанки у женщины с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперурикемией в возрасте 52 лет. При этом на фоне современных заболеваний, манифестация многих процессов, в том числе аутоиммунных, теряет свою специфичность. Более того, проявления возникшей патологии имитируют неспецифические поражения при уже имеющихся заболеваниях. Диагноз системной красной волчанки был сформулирован по критериям современных федеральных клинических рекомендаций. Акцентировано внимание на высокую доказанную эффективность использования гидроксихлорохина в составе базовой терапии системной красной волчанки. В обсуждении приводится детальная дифференциальная диагностика по представленному случаю. Значительное внимание уделено диагностированию и лечению быстропрогрессирующего волчаночного нефрита. Приведён пример стандартной пульс-терапии для индукции ремиссии при быстропрогрессирующем люпус-нефрите, и продемонстрирована её результативность для купирования нефротического синдрома на конкретном примере. Рассмотрены патологические процессы, которые приводят к появлению первичного или вторичного нефротического синдрома. Описаны недавно открытые патофизиологические механизмы возникновения анемии хронического воспаления, которые нужны для более полного понимания разнонаправленных, с первого взгляда, изменений при этом процессе. Перечислены заболевания, с которыми необходимо дифференцировать данный вид анемии. Поиск этиологии невыраженного суставного синдрома с системными проявлениями производился среди наиболее вероятных аутоиммунных и обменных болезней для людей старшей возрастной группы. С учётом специфической динамики лабораторных показателей функции печени обсуждается возможность диагноза субклинического волчаночного гепатита. Указаны вероятные механизмы повреждения печени в конкретном клиническом случае. Работа авторов имеет междисциплинарный характер и может оказаться полезной для специалистов теоретической и практической медицины.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, нефротический синдром, гломерулонефрит, анемия хронического воспаления, гепцидин

**Для цитирования:** Костенко Д.Ю., Хелимская И.В. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ «КОНКУРЕНТНЫХ» ПРОЦЕССОВ: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ПАЦИЕНТА С СОВРЕМЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

## Abstract

The paper deals with the problem of recognizing systemic lupus erythematosus, which is getting a rather common disease. It present a clinical case of a female patient with type 2-diabetes mellitus, arterial hypertension, hyperuricemia, who developed systemic lupus erythematosus at the age of 52. The onset of a new disease in a patient with comorbidity is often concealed by the symptoms of the new disease. It troubles the well-timed diagnostics of the new disease. The diagnosis of systemic lupus erythematosus was established according to the accepted criteria in Federal clinical recommendations. The author emphasize that according the Federal clinical recommendations a long-course we of Hydroxychloroquine adder to the basic therapy proved to be effective in relieving clinical manifestations of systemic lupus erythematosus and preventing its exacerbations. Detailed differential diagnostics in the presented case is given in discussion. The considerable attention is paid to diagnosing and treatment of the fast-progressing lupoid nephrite. The example of standard pulse-therapy is given at the fast-progressing lyupus-nephrite for an induction of remission and its effectiveness for knocking over of a nephrotic syndrome on a concrete example is shown. The authors considered pathological processes which lead to fast progression of secondary nephrotic syndrome. Recently opened pathophysiological mechanisms of development of anemia of chronic disease are presented for it contributes to more complete of systemic lupus erythematosus path ways. Search of the reason of not expressed joint syndrome with systemic manifestations was run among probable autoimmune and exchange diseases for people of the senior age group. Specific laboratory indicators of function of a liver indicated the diagnosis of lupoid hepatitis. Probable mechanisms of injury of a liver to a concrete clinical case are described. Work of authors has cross-disciplinary character and it can be useful to experts of theoretical and applied medicine.

**Key words:** *systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, anemia of chronic inflammation, hepcidin*

**For citation:** Kostenko D.Y., Khelimsкая I.V. DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF "COMPETITIVE" PROCESSES: THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT THE PATIENT WITH THE MODERN COMORBIDITY. THE CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 237-242. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АТ — антитела, АХВ — анемия хронического воспаления, БАК — биохимический анализ крови, ГБ — гипертоническая болезнь, Нв — гемоглобин, гл — глобулин, ГТПП —  $\gamma$ -глутарилтранспептидаза, Ig — иммуноглобулин, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Л — лейкоциты, ЛЖ — левый желудочек, л/у — лимфатические узлы, N — нормальные значения, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, п/з — поле зрения, ПТИ — протромбиновый индекс, п/я — нейтрофилы палочкоядерные, Rg — рентгенография, РЭС — ретикулоэндотелиальная система, СД — сахарный диабет, СКТ — спиральная компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКВ — системная красная волчанка, с/я — нейтрофилы сегментоядерные, Т — тромбоциты,  $t^{\circ}$  — температура тела, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩФ — щелочная фосфатаза, Эр — эритроциты

Системная красная волчанка (СКВ) — типичное аутоиммунное заболевание, которое с течением времени не теряет своей актуальности. Сегодня это заболевание является неизлечимым. Однако симптомы СКВ могут контролироваться соответствующим лечением, что позволяет большинству людей с таким диагнозом вести активную и здоровую жизнь. На сегодняшний день существуют успешные фармакологические подходы к лечению данной патологии. Но, несмотря на очевидные успехи медицины, остаются определённые проблемы вокруг СКВ, главная из которых, наверно, своевременная диагностика. Эта болезнь многолика в своих проявлениях, но манифестирует далеко не всегда типично, осложняя свою диагностику и подтверждая звание «великого имитатора болезней» [1]. СКВ диагностируют у людей на любом этапе жизни, чаще в возрасте от 15 до 45 лет. СКВ может дебютировать в пожилом возрасте, когда присоединяется сопутствующая патология и дифференциальная диагностика становится особенно сложной. В подтверждение этого мы приводим описание конкретного случая заболевания СКВ.

Больная Н., 52 года, поступила 30.11.2015 г. в терапевтическое отделение Дорожной клинической больницы (ДКБ) г. Хабаровска с жалобами на повышенное давление, слабость, одышку при нагрузке, плохой аппетит, тошноту по утрам, ежеднев-

ное повышение температуры тела до 37,5 $^{\circ}$ C утром и 38,5 $^{\circ}$ C к вечеру — без ознобов, боли в плечевых суставах, отёчность ног к вечеру.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД 2 типа в течение 2-х лет, принимает метформин (гликемия в пределах 5,8 — 6,5 ммоль/л). Повышение АД до 200 мм рт.ст. около 5 лет, которое не ощущала и поэтому нерегулярно принимала бета-блокаторы, иАПФ и арифон. В течение 3-х лет периодически отмечает отёчность стоп, голеней, кистей рук и лица. Несколько лет отмечала болезненность в плечевых суставах. Связывала это с избыточным весом и занятиями спортом в молодости. Считала себя здоровой до августа 2015 г., когда появились обильные высыпания на красной кайме губ, коже лица, плеч, верхней половине груди и спины — красного цвета, периодически с зудом. Обратилась к аллергологу. Данное явление расценено как аллергический дерматит (на приём аскорутин, витаминов группы В и магния). После отмены препаратов явления дерматита без лечения значительно уменьшились. С сентября в ОАК определялись лейкопения и СОЭ 30 мм/ч., формула крови в пределах нормы. После выявления высокого уровня мочевой кислоты пациентка была направлена к ревматологу. Исключался ревматоидный артрит и псориаз. Продолжала обследоваться амбулаторно. Со второй половины сентября отмечала появление периодической лихорадки, нарастание СОЭ до 60 мм/ч.

В гемограмме от 21.11.2015 г. появление анемии (Эр —  $3,3 \cdot 10^{12}/л$ , Нб — 97 г/л), лейкоциты и тромбоциты — в норме. В БАК — диспротеинемия при нормальном уровне общего белка. По результатам УЗИ: печень, селезенка и л/у без патологии. Консультирована гематологом. Проведена трепанобиопсия крыла подвздошной кости, результат — норма. СКТ с контрастированием: голова, шея, органы грудной клетки, органы брюшной полости — выявлены гемангиома печени, кальцинаты в селезенке, мелкие вторичные кисты почек; лимфоузлы не изменены. Анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты В, С — отрицательно. Онкомаркеры в пределах нормы. Фиброгастроэнтерокопия: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, дуодено-гастральный рефлюкс. В связи с дальнейшим ухудшением самочувствия обратилась в ДКБ для дообследования в условиях стационара с направительным диагнозом: Лихорадка неясного генеза.

При поступлении состояние удовлетворительное, пациентка повышенного питания (ожирение 3 ст.). На коже верхней половины груди и спины неяркие очаги гиперемии с небольшим шелушением. Незначительная отечность лица, век, нижней трети голени, стоп.  $t^{\circ}$   $37,6^{\circ}C$ , АД 150/100 мм рт.ст., ЧСС в норме. В ОАК: Эр —  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , Нб — 91 г/л, Т —  $258 \cdot 10^9/л$  (N: 150-390), Л —  $3,8 \cdot 10^9/л$ , лимфоциты — 14% (18-40) /  $0,5 \cdot 10^9/л$  (1,2-3,0), п/я — 7%, с/я — 75%, СОЭ — 69 мм/час, ретикулоциты — 6 промилле (N: 2-13), просмотр окрашенного мазка периферической крови: гипохромия эритроцитов (++) , анизоцитоз смешанный (+), встречаются мегалоциты и гипохромные макроциты; ОАМ: цвет — желтая, прозрачность — мутная, относительная плотность 1010 (N: 1012-1024), реакция — кислая, белок — 4,6 г/л (N: 0-0,12), глюкоза — нет, эпителий плоский — 2-3 в п/з, цилиндры зернистые, восковидные, лейкоцитарные — ед. в п/з, бактерии (+); показателей БАК: глюкоза — 7 ммоль/л (N: до 5,5), общий белок — 49 г/л (65-85), альбумины — 43,6% (46,9-61,4),  $\alpha_1$ -gl — 5,31% (2,2-4,2),  $\alpha_2$ -gl — 15,8% (7,9-10,9),  $\beta$ -gl — 14,6% (10,2-18,3),  $\gamma$ -gl — 20,7% (17,6-25,4), общий билирубин — 9,7 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,2 мкмоль/л, ЩФ — 157 Ед/л (до 270), ГГТП — 61 Ед/л (до 32), креатинин — 128 мкмоль/л (до 106), мочевина — 11,6 ммоль/л (до 8,3), мочевая кислота — 732 мкмоль/л (до 310), сывороточное железо — 4,9 мкмоль/л (6,3-30,4), ПТИ — 103% (80-110), уровни АЛТ и АСТ — в N; определены уровни прокальцитонина — 0,23 нг/мл (до 0,5) и сывороточного ферритина — 887 мкг/л (15-150), кровь на сифилис (ЭДС) — отрицательно.

ОАМ в динамике на 3 сутки: относительная плотность — 1003, реакция — кислая, белок — 4,9 г/л (0-0,12), лейкоциты — 45-55 в п/з, эритроциты измененные — 10-15 в п/з, глюкоза — нет, эпителий плоский — ед. в п/з, цилиндры восковидные — ед. в п/з. По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 93 уд/мин.,

умеренные изменения в миокарде ЛЖ. УЗИ сердца: гипертрофия миокарда ЛЖ первой степени, фракция выброса — 0,69%. Дилатация камер сердца. Регургитация на митральном клапане 2 степени, на трикуспидальном — первой. Незначительная легочная гипертензия. Увеличение жидкости в перикарде (толщина перикардальной полости 0,9 см за задней стенкой ЛЖ). Больная продолжала предъявлять жажду на слабость, плохой аппетит, тошноту.

Исходя из результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, проводилось консервативное лечение по поводу инфекции мочевых путей как возможной причины лихорадки (эмпирическая антибактериальная терапия — цефтриаксон + ципрофлоксацин), анемии, ГБ, отеочного синдрома, СД: аллопуринол, инсулин актрапид, мальтофер, витамин  $B_{12}$ , метоклопрамид, омепразол, арифон. Однако на фоне проводимого лечения 5 декабря резко выросла одышка и отеки, увеличился отечный синдром, появилась одышка в горизонтальном положении. При осмотре: состояние средней степени тяжести, массивные отеки нижних конечностей (до паха), верхних конечностей, передней брюшной стенки, передней поверхности шеи; снижение диуреза. Одышка в покое до 22 дыхательных движений в мин., АД 180/110 мм рт.ст., тахикардия в покое до 100 уд/мин, на ЭКГ в динамике от 2.12.15 г. без изменений. Проведена коррекция лечения: фуросемид 80 мг в/в струйно, спиронолактон по 50 мг 2 раза утром и днём, бисопролол 7,5 мг утром под контролем ЧСС, эналаприл по 10 мг 2 раза утром и вечером.

По Rg кистей рук выявлено: субхондральный остеосклероз и параартикулярный остеопороз костей кисти, в области основания средней и головки основной фаланги 5-го пальца правой кисти субperiостальные единичные дистрофические кисты; шиповидные синдесмофиты по тыльной поверхности ногтевой фаланги 1-го пальца правой кисти. Сужение суставных щелей межфаланговых суставов. Заключение: дисгормональная артропатия, дифференцировать с ревматоидным артритом. За время пребывания в стационаре, колебания  $t^{\circ}$  носили законономерный характер от  $36,8^{\circ}C$  до  $38,9^{\circ}C$ . В рамках поиска причины воспаления проведены: колоноскопия (гистологический результат — хронический энтерит, умеренной степени активности), посев крови (без роста), повторный прокальцитонинный тест менее 0,5 нг/мл. С-реактивный белок — 18 мг/л (0-6), ревматоидный фактор — 16 МЕ/мл (0-8). Анализ на криоглобулины сыворотки — положительно. ОАМ: относительная плотность — 1010, белок — 4,1 г/л, лейкоциты — целое п/з, эритроциты — 40 в п/з. В клинической картине значимое место занимала инфекция мочевых путей на фоне других патологий, но наличия аутоиммунного процесса становилось всё более вероятным.

Несмотря на проводимое лечение, отеочный синдром, слабость, одышка и тошнота сохранялись.

В БАК от 8 декабря (по сравнению с 01.12.15 г.) на фоне нормализации уровней общего белка — 55 г/л и мочевой кислоты — 595 мкмоль/л углублялась гипоальбуминемия — 21 г/л, нарастали креатинин — 350 мкмоль/л и мочевины — 15,2 ммоль/л. Количество IgA — 5,07 г/л (1-6,5), IgM — 0,59 г/л (0,6-2,8), IgG — 19,15 г/л (9-20). Выявлены антиядерные антитела. При исследовании параметров системы гемостаза была установлена тенденция к гиперкоагуляции, с признаками активации внутрисосудистого свёртывания, выявлен положительный волчаночный антикоагулянт, ЦИКи в норме, суточная потеря белка — 7 г/сут (0-0,141) при диурезе — 1300 мл/сут. ТТГ-1,2 пг/мл. ОАК по сравнению с 01.12.15 г. показатели анемии практически не изменились: Эр —  $3,3 \cdot 10^9$ /л, Нб — 89 г/л, отмечался лейкоцитоз —  $11,8 \cdot 10^9$ /л, п/я — 2%, с/я — 88%, лимфоциты —  $6\% / 0,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 66 мм/час, при нормальном количестве Т; при микроскопии — смешанный анизоцитоз (+) с гипохромией (+). АТ к цитоплазме нейтрофилов, кардиолипину, нативной ДНК находились в работе. УЗИ почек патологии не выявило. По Rg органов грудной клетки: усиление лёгочного рисунка за счёт сосудистого и интрестрициального компонентов, в плевральных полостях с обеих сторон свободный выпот, признаки расширения границ сердца за счёт левых камер.

Учитывая состояние пациентки и результаты анализов, свидетельствующие о развитии нефротического синдрома, после консультации нефролога выполнена коррекция проводимой терапии: добавлена трансфузия альбумина, с последующей стимуляцией фуросемидом 1 мг/кг/сут (80-120 мг/сут). Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию с учётом скорости клубочковой фильтрации: цефтриаксон 1,0×1 раз в сутки + ципрофлоксацин 500 мг/сут. Ввиду нарастающей азотемии, эналаприл заменён на моксонидин 200 мкг 2 раза в день, спиронолактон — под контролем калия и ЭКГ, аллопуринол продолжен. В связи с лабораторными признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания к терапии был добавлен клексан.

10 декабря с учётом данных анамнеза, клинической картины заболевания и данных дополнительных исследований, сформулирован основной диагноз: СКВ острого течения с серозитом (плеврит, перикардит), с поражением кожи (слабые эритематозные высыпания на коже верхней половины груди и спины), почек (быстро прогрессирующий волчаночный нефрит), с гематологическими (анемия, лимфоцитопения) и иммунологическими нарушениями (повышение уровня антиядерных АТ и АТ к ДНК); активность SELENA-SLEDAI высокая (17 баллов), индекс повреждения SLICC высокий (5 баллов) [2, 3]. Осложнение: Острое почечное повреждение, стадия «J» по RIFLE. Сопутствующий диагноз: Инфекция мочевых путей; СД 2 типа, HbA<sub>1c</sub> < 7,5%; ГБ 3 стад.,

АГ 3 степ., риск 4. ХСН 2Б, ФК 3 по NYHA; ожирение 3 степ., гиперурикемия.

В настоящее время диагноз СКВ устанавливается на основании классификационных критериев по ACR (1997г) — необходимо 4 критерия из 11 (были диагностированы сыпь, серозит, поражение почек, патологический титр АТ к ДНК) или по SLICC (2012г) — необходимо 4 критерия, из которых 1 должен быть клинический и 1 иммунологический (подтверждены нефрит, серозит, лимфопения <  $1,0 \cdot 10^9$ /л, повышение титра АТ к ДНК, более чем в 2 раза) [2]. Суточная потеря белка составляла 7 г/сут (0-0,141). Больная была осмотрена ревматологом, принято решение о переводе в специализированное ревматологическое отделение с назначением преднизолона в дозе 45 мг в сутки. На этом фоне пациентка отметила незначительное улучшение, по показаниям была проведена в/в пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг×1 раз (3 дня) + циклофосфан 1000 мг×1 раз (1 день). На фоне проводимой терапии по данным лабораторных исследований от 14.12.15: АТ к кардиолипину IgM — 3,0 (N менее 7), IgG — 6,1 (менее 10), АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину IgM — 4,1 (менее 7), IgG — 5,7 (менее 10), анти-фосфолипид скрининг IgM — 3,6 (менее 10), IgG — 7,9 (менее 10); АТ к нативной ДНК в сыворотке крови — 586,2 (0-25); ЦИК — 56 у.е. (54,24 +/- 2,0 у.е.), количество IgA — 336 мг% (91-360), IgM — 78 мг% (61-160), IgG — 864 мг% (720-1460). В период с 17.12. по 14.01.2016 г отмечалось нарастание Эр от 2,8 до  $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, Нб от 81 до 104 г/л и лимфоцитов с 15 до 27%, снижение Л с 11 до  $10 \cdot 10^9$ /л и СОЭ от 38 до 32 мм/час. В указанный период уменьшилось содержание мочевины с 32,7 до 18,1 ммоль/л, креатинина от 245 до 98 мкмоль/л и общего билирубина с 11 до 8 мкмоль/л; снизились уровень холестерина от 6,6 до 3,2 ммоль/л и ферментная напряжённость: АЛТ с 28 до 13 Ед/л, АСТ с 20 до 10 Ед/л и ЩФ до 97 Ед/л. В это же время регрессировала как протеинурия в ОАМ с 1,4 до 0,44 г/л, так и суточная потеря белка с 7 до 0,28 г/сут. При этом улучшилось и субъективное состояние пациентки: уменьшились слабость, одышка, исчезло чувство тошноты, появился аппетит.

С улучшением пациентка выписана 18.01.2016 г. Рекомендовано: наблюдение ревматолога по месту жительства, сохранение гипотензивной терапии в прежнем объёме, метилпреднизолон 30 мг/сут, омега-3 20 мг утром, торасемид 5 мг утром, альфа-кальцидол 0,5 мкг утром, очередное введение циклофосфана через 1 месяц.

Приведённый клинический случай был сложен для диагностирования, т.к. развитие системного быстро прогрессирующего заболевания высокой степени активности происходило у пациентки старшей возрастной группы, имеющей несколько сопутствующих заболеваний, каждое из которых могло со-

проводятся поражением сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому дифференциальный поиск носил мультиэтиологический характер. Представляется интересным поиск причин поражения почек у больной. Отсутствие постоянной антигипертензивной терапии могло привести к развитию гипертонического гломерулонефрита. Но ввиду наличия у больной СД 2 типа, нельзя было исключить диабетическую нефропатию, при которой, из-за гликозилирования базальной мембраны капилляров клубочка почечного тельца, нарушается трофика и развивается гипоксия подлежащих тканей, в том числе подоцитов и юкстагломерулярного аппарата. Ответное повышение АД ускоряет прогрессирование гипертонического гломерулонефрита, а нарастающая гибель подоцитов приводит к диабетическому гломерулосклерозу. Такая ситуация могла привести к развитию у больной явлений почечной недостаточности и нефротического синдрома. Обнаружение вторичных кист в почках подтверждало наличие указанной «закономерной» нефропатии, длительного течения. В то же время нефропатия из-за ГБ и СД приводит к экскреторной гиперурикемии. При этом отложение уратов в интерстиции почек вызывает нарушение канальцевых функций и протеинурию, с исходом в хроническую почечную недостаточность с формированием АГ и вторичной подагры. Тем более при приёме пациенткой индапамида риск такого клинического варианта поражения почек значительно возрастал. Наличие СД у пациентки предрасполагало к возникновению рецидивирующей инфекции почек, с развитием анемии, лихорадки и нефротического синдрома. Инфекционный эндокардит и онкологические процессы способны вызывать нефротический синдром и лихорадку, но были исключены при дифференциальной диагностике. Нефротический синдром при отсутствии выраженных системных проявлений, также мог быть объяснён IgA-нефропатией (атипичной формой болезни Берже или индуцированной другими болезнями — целиакией, псориазом, СКВ), почечной формой васкулита Шёнлейн — Геноха. При этом нормальное содержание в крови IgA не исключало наличие данных патологий, а биопсия почки рассматривалась как диагностический резерв. Был исключен и гипотиреоз как причина отеочного синдрома. Наличие *незначительного* суставного синдрома с системными проявлениями требовало проведения дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом, псориатической артропатией, подагрой и деформирующим остеоартритом, которые часто встречаются в старшей возрастной группе. Решающим в дифференциальной диагностике нефротического синдрома на фоне своеобразной клинической картины было обнаружение патологического титра АТ к нативной ДНК. Для быстропрогрессирующего волчаночного нефрита установлены следующие критерии: удвоение уровня креатинина сыворотки за 3 месяца, нефротический синдром, эритроцитурия,

тяжёлая АГ [3]. Клинические проявления у больной полностью соответствовали указанному варианту люпус-нефрита.

Согласно современным рекомендациям «золотым стандартом» диагностики поражения почек при СКВ является биопсия почки [2, 3], но не всем пациентам она может быть выполнена в силу разных причин (ожирение, коагулопатии, наличие сахарного диабета, риска вторичной инфекции и др.). Ввиду наличия быстропрогрессирующего почечного повреждения в рамках СКВ, больной была показана пульс терапия. Российские рекомендации увеличивают уровень доказательности результативности использования при люпус-нефрите мофетила микофенолата, белимумаба. Тем не менее «классические» для СКВ препараты преднизолон, циклофосфан, азатиоприн, не теряют своей значимости. Следует отметить место гидроксихлорохина в комплексной терапии СКВ. Данное производное деривата 4-аминохинолина назначается всем без исключения больным СКВ — уровень доказательности А, достоверность доказательств 1а [2]. В рассматриваемом случае назначение гидроксихлорохина было отложено до стабилизации сопутствующих патологий.

Интересным видится разбор гематологического статуса больной. Исходя из результатов ОАК и БАК рассматривались процессы железодефицитной анемии (ввиду уменьшения сывороточного железа, наличия гипохромии эритроцитов и смешанного анизоцитоза), гиперхромной анемии (наличие мегалоцитов), аутоиммунной гемолитической анемии с антилимфоцитарными антителами (по наличию соотношения прямого билирубина к общему — 1:4,4, абсолютной лимфоцитопении и положительного результата на криоглобулины сыворотки), наследственного гемохроматоза (уровень ферритина — 887 мкг/л при N до 150) и изменения крови как проявление онкогематологии. Стоит остановиться на состоянии, которое может объяснить большинство указанных изменений, — это анемия хронического воспаления (АХВ). Недавние работы, посвящённые АХВ, дают развёрнутое представление о патогенезе её возникновения. Провоспалительные факторы (ИЛ-1, 6, ФНО- $\alpha$  и т.п.) угнетают синтез эритропоэтина, подавляют пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников, усиливают эритрофагоцитоз клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [4] и синтез ферритина [5], увеличивают число рецепторов трансферрина на гепатоцитах [6], тем самым увеличивая поступление железа в них; активируют синтез антимикробного пептида с железорегуляторной активностью — гепцидина. Гепцидин блокирует выход железа из гепатоцитов и клеток РЭС [4; 7]. При наличии рецепторов к ферритину на гепатоцитах, лимфоцитах и эритроблестах [8], закономерно предположить, что уменьшение количества клеток-потребителей ферритина, повлияет на его

сывороточную концентрацию в сторону увеличения. С этой позиции можно объяснить гиперферритинемию при низком уровне сывороточного железа.

При наблюдении пациентки в динамике была выявлена интересная тенденция изменения показателей функции печени, которые, на наш взгляд, не исключают диагноза люпус-гепатит, хотя при поступлении функциональные показатели печени находились в пределах нормы. В период с 17.12.15 г. по 14.01.16 г. больная получала интенсивную фармакотерапию: преднизолон, пульс-терапию (с последующим назначением меллпреднизолона 50 мг/сут *per os* с постепенным уменьшением дозы) и другие препараты, в этот же период проведён 2-х недельный курс антибиотикотерапии. Но на этом фоне значения маркеров состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) смещалась от верхней границы нормального интервала к нижней. По-нашему мнению, данное явление можно объяснить через иммуноопосредованное (действия антинуклеарных антител, ревматоидного фактора и др.) повреждение гепатоцитов и перегрузки их ферритином.

Таким образом, приведенный клинический случай продемонстрировал мультидисциплинарный подход в дифференциальном процессе у данной пациентки. Наше наблюдение может быть полезно для врачей первичного звена и стационаров, как вариант течения СКВ у женщин старше 50 лет с «нередким коморбидным фоном», с современными пояснениями к возникновению некоторых нарушений.

#### Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов / The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

#### Список литературы/ References:

- Bertsias G., Salmon J., Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603–11.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2016.  
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of Rheumatologists of Russia. 2016 [in Russian].
- Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке». Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. 2014.  
National recommendations «Diagnostics and treatment of nephrite in a systemic lupus erythematosus». Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. 2014 [in Russian].
- Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease. *CMAJ* August 12, 2008; 179 (4): 333–337.
- Сорочан П.П., Громакова И.А., Прохач Н.Э., и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии анемии у онкологических больных. *Международный медицинский журнал*. 2011; 4: 75–81.  
Sorochan P.P., Gromakova I.A., Prokhach N.E., et al. The role of pro-inflammatory cytokines in anemia development in cancer patients. *International medical magazine*, 2011; 4: 75–81 [in Russian].
- Hirayama M., Kohgo Y., Kondo H., et al. Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology*. 1993; 18: 874–880.
- Zhao N., Zhang A.S., Enns C.A. 2013. «Iron regulation by hepcidin». *J. Clin. Invest.* 2013 Jun 3; 123(6): 2337–2343.
- Гамцемлидзе К.И., Бурлев В.А, Мурашко Л.Е. Ферритин — маркер железодефицитных состояний. *АГ-инфо*. 2006; 2: 45–48.  
Gamtsemlidze K.I., Burlev V. A, Murashko L.E. Ferritin — a marker of iron deficiency states. *AG-info* 2006; 2: 45–48 [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 15.01.2018 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
23.04.2018 г.

### Диагностические критерии СКВ (SLICC/ ACR 2012)

#### Клинические

- Острое поражение кожи (скуловая сыпь, фотосенсибилизация)
- Хроническая кожная волчанка
- Язвы в полости рта и носа
- Нерубцовая алопеция
- Синовиты 2 и более суставов, скованность около 30 мин
- Плеврит, перикардит (подтверждение: РГ, ЭКГ, аускультация)
- Протеинурия > 0,5 г или эритроцитурия + цилиндры
- Психоневрологические нарушения
- Гемолитическая анемия
- Лейкопения < 1.000
- Тромбоцитопения < 100.000

#### Иммунологические

- ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
- Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-х кратного увеличения методом ELISA)
- Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm
- Антифосфолипидные антитела положительные
- Низкий уровень комплимента (C3, C4, CH50)
- Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

**Критерии диагноза SLICC (2012)** — 4 критерия, из которых 1 должен быть клинический и 1 иммунологический (любой из следующих лабораторных показателей: а-ДНК, АНФ, Sm, аКЛ, C3, C4) (чувствительность 95%, специфичность 74%).