

© Коллектив авторов, 2008

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

ПРОБЛЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Кафедра детских болезней № 1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, МДГКБ Департамента Здравоохранения г. Москвы

Авторы провели ретроспективный анализ историй болезни детей с системной красной волчанкой (СКВ), госпитализированных в различные отделения многопрофильной детской больницы в период 2002–2007 гг. Проведен анализ особенностей клинических проявлений СКВ в момент дебюта, проанализированы также причины затруднений и возможных ошибок в диагностике СКВ, обусловленных неспецифичностью клинической картины и нередким отсутствием полиорганного поражения на ранних стадиях болезни. Приведены примеры различных клинических масок при дебюте СКВ (острый гломерулонефрит, геморрагический васкулит и др.). В отсутствие полиорганной симптоматики такие признаки, как наличие у больных лимфаденопатии, депрессии и анорексии, хейлита и гингивита, капиллярита ладоней, позволяли заподозрить СКВ еще на ранних этапах и подтвердить диагноз с помощью иммунологического исследования.

Ключевые слова: дети, системная красная волчанка, диагностические ошибки, проблемы дифференциальной диагностики.

Authors performed retrospective analysis of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted into different units of diversified children hospital in 2002–2007. They analyzed both peculiarities of SLE clinical presentations in moment of manifestation and difficulties in SLE diagnosis and origins of misdiagnosis due to nonspecificity of clinical presentation and absence of polyorganic lesion on early stages of disease. Authors exemplify different SLE mimicry in moment of manifestation (acute glomerulonephritis, anaphylactoid purpura et al). Such clinical signs as: lymphadenopathy, depression and anorexia, cheilitis and gingivitis permitted to suspect SLE even in absence of polyorganic lesion and to prove diagnosis by immunological examination.

Key words: children, systemic lupus erythematosus, misdiagnosis, problems of differential diagnosis.

Системная красная волчанка (СКВ) является актуальной проблемой детской ревматологии не только из-за тяжести этого заболевания, прогноз которого остается серьезным, несмотря на современные методы лечения, но и вследствие трудностей ее диагностики [1]. Клинические проявления заболевания очень разнообразны, многолики, и порой даже специалистам бывает трудно сразу установить правильный диагноз. Особенно трудной бывает диагностика на ранних этапах, когда признаки системности заболевания могут еще отсутствовать [2]. Между тем врачи-педиатры многопрофильной больницы сталкиваются с больными СКВ именно на этом этапе, когда они поступают в терапевтические или инфекционные отделения с самыми разнообразными предполагаемыми диагнозами, и во многом успех дальнейшего лечения зависит от своевременного распознавания СКВ под масками других заболеваний.

Исходя из этого, мы поставили перед собой цель проанализировать особенности дебюта СКВ у

детей и возможные причины диагностических ошибок на раннем этапе.

Материалы и методы исследования

Проведена ретроспективная оценка историй болезни пациентов с СКВ, госпитализированных в Морозовскую детскую клиническую больницу с периодом с 2002 по 2007 гг. Мы проанализировали частоту расхождения диагноза при поступлении и окончательного диагноза, изучили клинические особенности дебюта СКВ у детей и рассмотрели те особенности клинических и лабораторных проявлений, которые могли способствовать или препятствовать правильной диагностике на различных этапах.

Результаты и их обсуждение

Общая доля детей с СКВ среди других пациентов была невелика – 11 случаев из 15 тыс детей, госпитализированных в МДГКБ за этот период, то есть менее 0,1%. Эти пациенты составили одну из

Контактная информация

Щербакова Марина Юрьевна – д. м. н., проф. каф. детских болезней № 1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 236-47-17, E-mail: petersh@su29.ru

Статья поступила 28.04.08, принята к печати 10.06.09

самых сложных категорий больных – практически у всех состояние при поступлении расценено как тяжелое. Все больные были госпитализированы по поводу данного заболевания впервые. Среди заболевших детей преобладали девочки – 7 из 11. Возраст больных был от 7 до 15 лет, при этом 6 больных были старше 12 лет. Анализ факторов, спровоцировавших дебют СКВ, показал, что у 3 детей начало заболевания связано с инсоляцией, у 3 – с перенесенной инфекцией. У 5 детей манифестация болезни отмечена на фоне полного благополучия.

Поводом для госпитализации было, как правило, повышение температуры тела, появление кожных высыпаний, изменения в анализах мочи, суставной синдром. В то же время такие важные симптомы, имевшиеся у больных, как астенодепрессивный синдром, анорексия, лимфоаденопатия, как правило, не были выявлены на догоспитальном этапе или же, будучи отмеченными, не получили адекватной интерпретации.

До поступления в МДГКБ диагноз СКВ был заподозрен лишь у одной девочки только в связи с тем, что в ее семье уже имелись больные СКВ (тетя по линии матери). Остальные пациенты поступали с предполагаемым диагнозом острого гломерулонефрита (5 детей), реактивного артрита (2), вирусной инфекции (2), геморрагического васкулита (1). В то же время клиническая картина заболевания у этих детей имела черты, не характерные для предполагаемых у них заболеваний.

При нахождении в стационаре фебрильная или субфебрильная температура тела отмечалась у всех детей. Кожные высыпания имелись у 6 детей: у 4 больных отмечалась «бабочкоподобная» нежная эритема на переносице и щеках, из них у 2 – она была замечена уже на догоспитальном этапе и сочеталась с капилляритом, однако эта сыпь не получила правильной трактовки. Отмечались также неспецифические кожные высыпания у одного ребенка в виде геморрагической пурпуры. У 2 детей наблюдались различные сосудистые изменения: сетчатое ливедо (1), синдром Рейно (1). Поражения слизистых оболочек имелись у 5 детей и были представлены афтозным стоматитом (4), хейлитом (1) и энантемой на слизистой оболочке мягкого нёба (1).

Артриты и/или артралгии отмечались у 8 детей. Наиболее часто суставной синдром проявлялся артралгиями коленных и лучезапястных суставов, умеренно выраженным артритом мелких суставов кистей рук и стоп, а также голеностопных суставов.

Поражение почек диагностировано у 7 пациентов, причем у 5 из них отмечалось уже в дебюте заболевания.

Поражение серозных оболочек в виде перикардита выявлено у 2 детей, плеврита – также у 2 пациентов.

Выраженный астенодепрессивный синдром, анорексия, потеря веса отмечены у 3 детей.

При проведении лабораторного исследования самыми характерными изменениями были такие неспецифические симптомы, как значительное увеличение СОЭ (до 50–60 мм/ч), гипергаммаглобулинемия и повышение уровня белков острой фазы воспаления.

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).

Иммунологическое обследование больных проводилось в ГУ Институт ревматологии РАМН. У всех 11 детей выявлены антитела к нативной ДНК, у 8 больных – повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ). Кроме того, наличие повышенного титра антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта позволило диагностировать у 4 детей вторичный антифосфолипидный синдром.

Диагноз СКВ был поставлен на основании критериев, предложенных Американской ревматологической ассоциацией, где для постановки диагноза достаточно 4 критериев, одним из которых могут быть иммунологические изменения. У одного больного имело место сочетание 7 диагностических критериев, у 3 человек – 6 критериев, у 7 – 4 критериев. Поэтому у большинства больных (8/11) диагноз СКВ был поставлен еще при первой госпитализации в МДГКБ и в одном случае был подтвержден диагноз, заподозренный еще на догоспитальном этапе. У 2 больных в момент первой госпитализации выявлялось только 3 критерия СКВ, что было недостаточно для уверенной диагностики. В этих случаях правильная постановка диагноза оказалась возможной только через некоторое время после выписки (1–3 месяца) в процессе катamnестического наблюдения. У 3 пациентов было диагностировано острое течение СКВ и у 8 – подострое. Активность патологического процесса была высокой у 5 и умеренной у 6 детей. Все дети были в дальнейшем переведены для лечения в специализированные отделения (детское отделение ГУ Институт ревматологии или клинику детских болезней ММА им. И.М. Сеченова).

Таким образом, проведенный нами анализ показывает, что в большинстве случаев дебют СВК у детей характеризовался острым началом, быстрым развитием полиорганных поражений, в том числе люпус-нефрита. В то же время клиническая картина была не всегда четкой и дети поступали, как правило, с диагнозами других заболеваний. Корректная диагностика на догоспитальном этапе в большинстве случаев оказывалась невозможной как вследствие ограниченных возможностей амбулаторного обследования, так и потому, что многие симптомы пропускались или трактовались неправильно. Однако наш анализ показал, что у

всех детей в дебюте заболевания уже сформировалась полисиндромная клиническая картина. Поэтому для правильной своевременной диагностики СКВ очень важным оказывалось внимание к малейшим признакам системности поражения и активный поиск таких симптомов, а также фиксация тех особенностей, отклонений от классической картины предполагаемого заболевания, которые в конце концов приводили к пересмотру первичного диагноза. В качестве иллюстрации к нашим выводам мы приводим несколько описаний больных СКВ с обращением особого внимания на трудности и ошибки в процессе постановки диагноза.

Аня П., 9 лет, поступила в боксированное отделение МДГКБ в начале июня с направляющим диагнозом «Острый гломерулонефрит. Вирусный гепатит. Астено-невротический синдром». Считает себя больной в течение недели, когда без видимой причины у девочки появились одышка, головная боль, тошнота и рвота, желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, моча цвета мясных помоев. Обследование в МДГКБ подтвердило наличие у ребенка нефрита (макрогематурия, протеинурия 0,5–1 г/л, умеренное повышение мочевины и креатинина) и гепатита (повышение аминотрансфераз в 5 раз), однако вирусная и аутоиммунная природа гепатита была исключена после проведения соответствующих исследований. Наряду с тем у больной отмечены симптомы миокардита (расширение границ сердца, признаки сердечной недостаточности, изменения ЭКГ) и перикардита, системная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, изменения в периферической крови – тяжелая 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 исключить диагноз гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом, и заподозрить СКВ. При сборе анамнеза выяснилось, что 4 месяца назад в феврале девочка стала жаловаться на боли и припухлость в проксимальных межфаланговых суставах пальцев рук. При обследовании в терапевтическом отделении 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) ребенок находился дома и лечился антидепрессантами, при этом периодически отмечались подъемы температуры тела до субфебрильных цифр, увеличение периферических лимфоузлов, выпадение волос, однако диагноз не был поставлен вплоть до госпитализации в МДГКБ. С учетом анамнестических данных у девочки к моменту поступления в МДГКБ имелись такие диагностические критерии СКВ, как нефрит, артрит, гематологические и неврологические нарушения, что делало диагноз СКВ весьма вероятным. Иммунологическое исследование подтвердило диагноз, выявив повышение титра антител к ДНК (>100) и АНФ (1:320).

Таким образом, диагноз СКВ у данной больной поставлен через 4 месяца после появления первых симптомов. Ко времени госпитализации в МДКБ отмечалось поражение нескольких органов и систем, включая развитие нефрита, что сделало диагностику СКВ на том этапе относительно легкой задачей. Однако ретроспективный анализ данных обследования в начале заболевания указывал на наличие некоторых особенностей, которые могли бы заставить усомниться в предполагаемом диагнозе реактивного артрита уже в момент появления первых жалоб. К этим особенностям можно отнести следующие: 1) немотивированная тяжелая депрессия; 2) анорексия, рвота, похудание; 3) лимфаденопатия; 4) выпадение волос; 5) субфебрилитет и длительно 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 роль инсоляции как провоцирующего фактора у данной больной, что может явиться дополнительным аргументом в пользу СКВ.

Остальные дети, кроме этой больной, были госпитализированы в МДГКБ в первые недели болезни, когда еще отсутствовала типичная картина системного заболевания. В таких случаях большую роль в правильной диагностике СКВ играло выявление таких особенностей клинической картины, которые могли бы заставить усомниться в первичном диагнозе. Следует отметить, что подобные симптомы, как правило, не бросались в глаза и требовали активного их поиска.

Сергей Е., 15 лет, переведен в МДГКБ из районной больницы пос. Монино Московской области. За месяц до госпитализации стали беспокоить боли в ногах. Поводом для госпитализации послужил подъем температуры тела до 40 °С, 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 приема нестероидных противовоспалительных препаратов. С первых дней пребывания в стационаре отмечены изменения в моче в виде протеинурии 1–1,5 г/л и эритроцитурии до 50 в п/зр., а также повышение креатинина сыворотки максимально до 143 мкмоль/л, что дало основание диагностировать острый гломерулонефрит. Через 2 недели адекватной для острого гломерулонефрита терапии в связи с отсутствием эффекта ребенок был переведен для дальнейшего лечения в МДГКБ. Наличие у ребенка острого гломерулонефрита не вызывало сомнений, однако были выявлены некоторые особенности клинической картины заболевания, которые заставили усомниться в его первичной природе:

1) несоответствие между отсутствием экстраренальных проявлений гломерулонефрита (отеков не отмечено; АД 100/50 мм рт. ст.) и высокой активностью по данным лабораторных исследований (СОЭ 68 мм/ч, значительное повышение мочевины и креатинина сыворотки);

2) угнетенное настроение и негативизм больного, снижение аппетита, потеря веса;

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, хотя и выраженные нерезко (Hb 80 г/л, л. $3,2 \cdot 10^9$ /л, тр. $128 \cdot 10^9$ /л).

Все эти особенности, наряду с указанием на полиартрит непосредственно перед появлением изменений в моче у ребенка в пубертатном периоде позволили предположить наличие СКВ и послужили основанием к проведению иммунологического исследования. Анализ показал повышение титра антител к ДНК (>57) и АНФ (1:320). Таким образом, у больного выявлялось 5 несомненных критериев СКВ: артрит, нефрит, иммунологические нарушения, а также отмечались нерезко выраженные депрессия, лимфоаденопатия и гематологические изменения, что позволило диагностировать СКВ через месяц после появления первых симптомов и перевести ребенка на лечение в специализированное отделение.

Как по данным литературы [1, 2], так и по нашим собственным наблюдениям, дебют СКВ именно с поражения почек не является редкостью. Если в приведенном выше случае установление диагноза было облегчено сочетанием нефрита с поражением суставов, то моносиндромный дебют СКВ в виде нефрита требует особенного внимания к таким особенностям клинических проявлений гломерулонефрита, которые могут заставить усомниться в его первичной природе.

Виталий П., 12 лет, госпитализирован в МДГКБ с направляющим диагнозом «Острый гломерулонефрит с нефритическим синдромом». Данный диагноз основывался на том, что у мальчика отмечались небольшие отеки век, артериальная гипертензия (АД 150/100 мм рт. ст.) и изменения в моче в виде протеинурии 2 г/л и макрогематурии. Как клиническая картина, так и характер изменений в моче и повышение мочевины и креатинина сыворотки (27 ммоль/л и 190 мкмоль/л соответственно) были типичными для острого постстрептококкового гломерулонефрита (ОГН). Однако при первом же осмотре настораживали необычные для ОГН анамнестические данные. Отсутствовало характерное острое начало нефрита через 1–3 недели после носоглоточной инфекции или стрептодермии. При этом в течение последнего месяца имели место жалобы на снижение аппетита, повторяющиеся приступы рвоты после еды, потерю веса, периодические подъемы температуры тела до субфебрильных цифр, что и послужило поводом для обращения к врачу и проведения анализа мочи. В отделении у ребенка также отмечались резкое снижение аппетита вплоть до полной анорексии и повторные приступы рвоты. Хотя эти симптомы можно было объяснить наличием почечной недостаточности острого периода, по своей выраженности они явно превышали те

симптомы, которые обычно отмечаются у больных в периоде начальных проявлений ОГН. Кроме того, изменения психологического состояния мальчика (резко угнетенное 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, тех, что характерны для ОГН, данные особенности клинической картины помешали с уверенностью остановиться на этом диагнозе. На 7-й день пребывания в МДГКБ у ребенка появились признаки геморрагического синдрома: носовое кровотечение, экхимозы, единичные петехии и инъекционный синдром, в анализе крови число тромбоцитов упало от исходно нормального уровня до $41 \cdot 10^9$ /л. Помимо появления тромбоцитопении, внимательный осмотр больного заставил обратить внимание на такие симптомы, как гиперемия и шелушение кожи в области скул и переносицы, ранее расцененные как проявление атопического дерматита, на изменения слизистой оболочки полости рта в виде гингивита, хейлита и неяркой энантемы, а также на небольшое увеличение всех групп периферических лимфоузлов и селезенки. Все эти данные заставили предположить СКВ с развитием вторичного антифосфолипидного синдрома. Это предположение было подтверждено при обнаружении повышенного титра антител к ДНК (>51) и кардиолипину (>100). Данные иммунологического обследования позволили поставить у ребенка диагноз достоверной СКВ менее чем через 2 недели после дебюта нефрита.

Приведенный 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 селезенки, 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 ребенка и др.). Тем не менее именно особенности, не укладывающиеся полностью в клиническую картину предполагаемого заболевания, способны заставить врача подумать о возможности СКВ. В этих случаях важную роль в ранней диагностике СКВ играет своевременное проведение иммунологического обследования. Однако в случаях подострой СКВ ранняя диагностика СКВ не всегда возможна даже с учетом данных иммунологического исследования, в связи с чем необходимо тщательное катамнестическое наблюдение за подобными «необычными» больными с повторением исследования в динамике.

Дима Л., 7 лет, поступил в МДГКБ с направляющим диагнозом «геморрагический васкулит». Заболел сразу же после возвращения из Египта, где находился на отдыхе. В начале заболевания отмечалась высокая

лихорадка, слабость, головная боль, миалгии и артралгии, что было расценено как симптомы ОРВИ. Затем на фоне продолжающейся лихорадки появились боли в животе, повторная рвота и геморрагическая сыпь на голених, болезненность и отек в области голеностопных и лучезапястных суставов. При поступлении у ребенка имелись довольно скудные экссудативно-геморрагические элементы сыпи на разгибательной поверхности голеней, подошвах и ягодицах, отек и болезненность обоих голеностопных суставов, гиперемия и отек мошонки. Пурпура типичной локализации в сочетании с суставным, абдоминальным синдромом и орхитом в первую очередь заставляла думать о болезни Шенлейна–Геноха, и данные лабораторного исследования (увеличение СОЭ, повышение белков острой фазы воспаления) не противоречили этому диагнозу. Однако настаивало несоответствие скудных геморрагических высыпаний и очень выраженной интоксикации (бледность, вялость, резко сниженный аппетит). После исчезновения высыпаний при отсутствии артрита и нефрита длительно сохранялось повышение СОЭ до 30 мм/ч, значительное повышение серомукоида (до 1,08); отмечались периодические подъемы температуры до субфебрильных цифр при отсутствии рецидивов сыпи. Эти особенности течения заболевания, а также указания на начало заболевания после инсоляции, высокую лихорадку и артралгии в дебюте давали повод заподозрить вторичную природу имевшегося васкулита. После отрицательного результата обследования на тропические инфекции (малярия) было предпринято иммунологическое исследование, показавшие слабopоложительную реакцию на с-АНЦА (1/40), некоторое повышение антител к кардиолипину (IgG аКЛ 37,1 (N<23), наличие волчаночного антикоагулянта. Данные обследования на тот момент не позволяли с уверенностью ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз СКВ, однако ребенку была назначена терапия преднизолоном в небольшой дозе (0,7 мг /кг) и даны рекомендации наблюдения у ревматолога и повторного иммунологического обследования в динамике спустя несколько месяцев после выписки из МДКБ. В динамике через 3 месяца указанные изменения не толь-

ко сохранялись, но стали еще более выраженными, что позволило после консультации в клинике детских болезней ММА диагностировать у ребенка подострую СКВ, начавшуюся под маской геморрагического васкулита Шенлейна–Геноха.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показывает, что расхождение первичного и клинического диагноза имело место практически во всех случаях СКВ, за одним исключением (девочка с отягощенным по СКВ семейным анамнезом). Трудность диагностики СКВ на раннем этапе была обусловлена полиморфизмом клинических проявлений заболевания, а также тем обстоятельством, что на ранних сроках еще не успевали проявиться признаки полиорганного поражения. Одним из самых частых проявлений СКВ в дебюте был люпус-нефрит, расцененный 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 капилляриты);
- изменения слизистой оболочки полости рта (гингивиты, хейлиты, стоматиты, энантемы);
- лимфоаденопатия;
- повышение температуры тела при отсутствии симптомов инфекции;
- гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лимфопения);
- изменения психического состояния больного (депрессия, негативизм, агрессия), особенно в сочетании с анорексией, рвотой и потерей веса.

Наличие подобных симптомов у ребенка с гломерулонефритом, с артритом или с кожной пурпурой требует проведения иммунологического обследования с определением титра антител к ДНК и АНФ для исключения СКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская ревматология. Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М.: Медицина, 2002.
2. Подчерняева Н.С. Системная красная волчанка. В кн.:

Практическое руководство по детским болезням. Под ред. В.Ф. Косолиной, А.Г. Румянцев. М.: ГЭОТАР, 2004; 3: 672–703.