

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

УДК 616.24-001

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТКИ С ВТОРИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ (КЛИНИКО-ЛУЧЕВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.А.Трофимов, Я.А.Лейнеман, В.А.Ли́ла

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

LUNGS AND BRAIN LESIONS IN A FEMALE PATIENTS WITH SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (RADIOLOGICAL AND CLINICAL FINDINGS)

Ye.A.Trofimov, Ya.A.Leineman, V.A.Lila

I.I.Mechnikov Medical University, Saint Petersburg, Russia

© Е.А.Трофимов, Я.А.Лейнеман, В.А.Ли́ла, 2014 г.

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, которое в 70–75% случаев приводит к развитию психоневрологических клинических проявлений, а у 7–13% больных является ведущей причиной летального исхода. Представленный клинический случай описывает сочетание поражения центральной нервной системы (таламуса) и легких (некротизирующий васкулит, пневмония).

Ключевые слова: нейролюпус, некротизирующая пневмония, поражение таламуса, ритуксимаб.

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease, which in 70–75% of cases leads to psychoneurological manifestations and in 7–13% is the principal cause of patient's death. In the present case report, lesions to the central nervous system (thalamus) and lungs (necrotizing vasculitis and pneumonia) are described.

Key words: neurolupus, necrotizing pneumonia, thalamic lesions, rituximab.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Неконтролируемая гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным антигенам ядра клеток приводит к развитию значительной вариабельности проявлений данного заболевания [1]. К основным клиническим проявлениям заболевания относятся эритематозная сыпь на скулах, язвы на слизистых оболочках различной локализации, полиартралгии, неэрозивный артрит, полисерозиты, патологические изменения со стороны крови, нервной системы, почек, легких и сердца [2]. Поражения нервной системы описаны и известны в течение более 100 лет, но по-прежнему остаются диагностической и терапевтической проблемой, а при СКВ встречаются намного чаще, чем при других диффузных заболеваниях соединительной ткани.

Важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов в диагнозе используется термин «нейролюпус» и патология нервной системы не до конца диагностически конкретизируется. Однако для стандартизации диаг-

ностического процесса, облегчения понимания специалистов смежных областей Американский колледж ревматологии (ACR) выделил 19 психоневрологических синдромов, описывающих поражения центральной и периферической нервной системы при системной красной волчанке (таблица).

«Нейролюпус» включает в себя множество клинических проявлений и распространенность их в значительной мере варьирует: от 14% до более чем 80% у взрослых и от 22% до 95% у детей [4–7]. В ряде исследований с учетом классификации ACR сообщается о распространенности следующих синдромов у взрослых пациентов: различные варианты головной боли (39–61%), судороги (8–18%), цереброваскулярные заболевания (2–8%), психоз (3–5%), черепная нейропатия (1,5–2,1%) и двигательные расстройства (1%) [4, 8]. Диапазон распространенности расстройств настроения и когнитивной дисфункции гораздо шире — 75–80% [4, 6, 8]. Вовлечение нервной системы у пациентов с СКВ, как правило, происходит в дебюте заболевания или в течение первых 5 лет

во время верификации диагноза [6]. Часто клинические симптомы со стороны нервной системы наблюдаются и при отсутствии серологической активности и других системных проявлений заболевания [5]. Появление неврологической симптоматики связано с тяжелым прогнозом

ходками при микроскопическом исследовании мозга и служат причиной хронической диффузной ишемии мозговой ткани, атрофии головного мозга и когнитивной дисфункции у больных СКВ [13]. Однако последние исследования показывают, что психоневрологические

Таблица

Психоневрологические синдромы, ассоциированные с СКВ [3]

Центральная нервная система	Периферическая нервная система
1) Асептический менингит	1) Автономная нейропатия
2) Цереброваскулярная болезнь	2) Миастения гравис
— Инсульт	
— Транзиторная ишемическая атака	
— Тромбоз церебральных венозных синусов	
3) Когнитивные нарушения	3) Периферическая нейропатия
— Делирий	
— Деменция	
— Мягкие когнитивные нарушения	
4) Демиелинизирующие синдромы	4) Нейросенсорная тугоухость
	— Острая
	— Прогрессирующая
5) Головная боль	5) Черепная нейропатия
— Напряжения	
— Мигрень	
6) Хорея	
7) Психиатрические нарушения	
— Психоз	
— Аффективные расстройства	
— Тревожные расстройства	
8) Эпилепсия	
9) Поперечная миелопатия	

на течение основного заболевания и продолжительность жизни таких пациентов.

Выделяют множество патогенетических механизмов поражения нервной системы при СКВ — ключевую роль могут играть и аутоантитела, и микроангиопатии, и интратекальная продукция провоспалительных цитокинов, а также раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов [9]. Согласно данным экспериментальных исследований на мышинных моделях СКВ отмечено уменьшение жизнеспособности пролиферирующих нейронных линий клеток, цитотоксичность против нейронов и атрофия дендритных клеток [10, 11]. У пациентов с СКВ в ходе посмертных гистологических исследований описывают большое разнообразие патологии: аномалии мозга, вызванные мультифокальными микроинфарктами, атрофия коры головного мозга, обширные инфаркты, кровоизлияния, ишемическая демиелинизация и очаговый рассеянный склероз [11]. Микроваскулопатии вследствие отложения иммунных комплексов и активации системы комплемента являются наиболее распространенными на-

симптомы у пациентов с СКВ могут встречаться и без нейроанатомических аномалий, и часто возникают вследствие нейрофизиологической дисрегуляции [11].

Описание наблюдения. Пациентка, 24 лет, считает себя больной с 2007 г, когда впервые появились отёк и боли в мелких суставах кистей, по поводу чего получала нестероидные противовоспалительные препараты без положительного эффекта. С декабря 2008 г. присоединились боли в коленных, плечевых и лучезапястных суставах. Пациентка была консультирована ревматологом и на основании наличия клинической картины и критериев ACR, соответствующих СКВ и ревматоидному артриту, был сформулирован диагноз: смешанное заболевание соединительной ткани.

Назначена терапия: метипред 16 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед, фолиевая кислота 5 мг/нед, мовалис 7,5 мг/сут. На фоне приема лекарственных препаратов отмечалась положительная динамика. В апреле 2009 г. развилась лейкопения со снижением количества лейкоцитов до $3,0 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем метотрексат был отменен.

После посещения солярия у пациентки 04.05.09 г. развились явления фотосенсибилизации (рис. 1), а также появились субфебрильная лихорадка, непродуктивный кашель, афтозный стоматит, усилился суставной синдром. Самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты и муколитики, однако клинического эффекта не было, пациентка отметила усиление кашля; лихорадка стала носить постоянный характер, максимальный подъем температуры тела составлял 38°C .



Рис. 1. Явления фотосенсибилизации в виде сливных эритематозных высыпаний на спине.

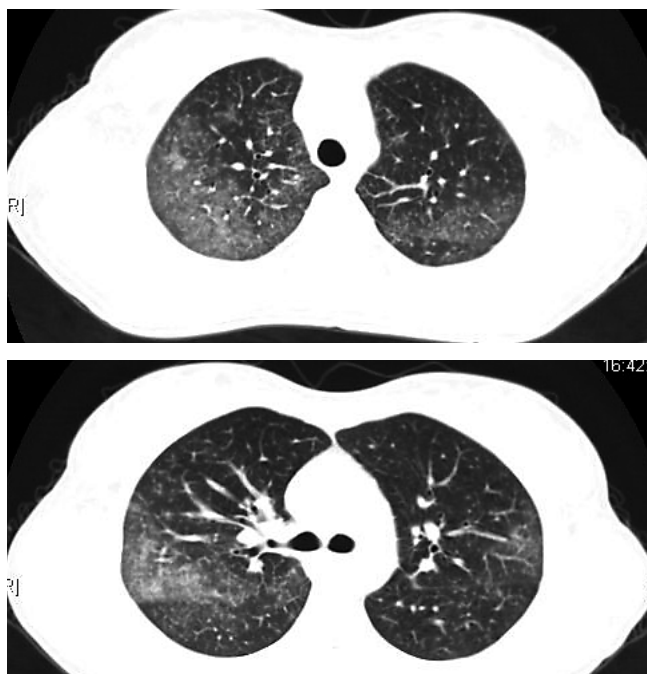


Рис. 2. МСКТ. Признаки диффузных интерстициальных изменений в легких (S1, S2, S6, S3), симптом «матового стекла».

В связи с нарастанием симптоматики и значительным ухудшением самочувствия пациентка 03.06.09 г. была госпитализирована в ревматологическое отделение клиники СПб МАПО, где на основании полученных результатов обследования (антинуклеарный фактор 1:640, LE-феномен, антитела к двуспиральной ДНК,

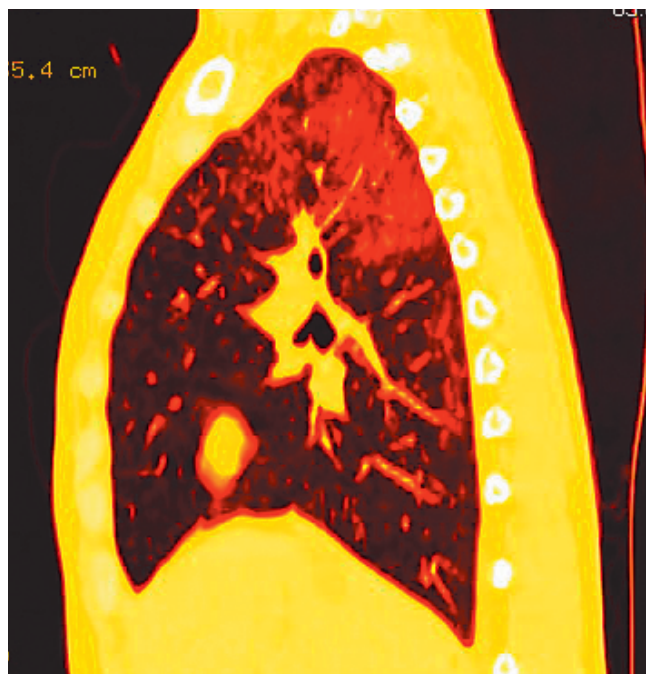
антитела к кардиолипинам, SS-A (Ro), неэрозивный артрит) был верифицирован диагноз: СКВ.

В связи с нарастающей легочной симптоматикой была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких. Заключение: признаки диффузных интерстициальных изменений в S1, S2, S6, S3 обоих легких (рис. 2).

С учетом наличия интоксикационного синдрома, представленного сохраняющейся температурой тела выше 38°C , одышки, пациентке были назначены антибактериальная терапия (цефтриаксон 1000 мг/сут и кларитромицин 1000 мг/сут), дезинтоксикационная терапия, антикоагулянты (гепарин 10 000 ЕД/сут), муколитики (лазолван через небулайзер). Отмечалась положительная динамика: температура тела нормализовалась, улучшилось общее самочувствие, стала лучше выделяться мокрота.

Вместе с тем, 04.06.09 г. в связи с появлением недифференцированных неврологических нарушений пациентка была осмотрена неврологом, которым было высказано предположение о наличии общемозговой симптоматики на фоне интоксикационного синдрома.

На фоне проводимой терапии была выполнена контрольная МСКТ 09.06.09 г., по результатам которой диагностированы КТ-признаки деструктивной пневмонии S1, S2 верхней доли правого легкого (рис. 3).



С подозрением на туберкулез легких больная была проконсультирована фтизиатром, данных за туберкулезный процесс не выявлено, рекомендовано продолжить терапию в прежнем объеме.

С 12.06.09. больная отмечает ухудшение самочувствия, появились общая слабость, шаткость походки, голов-

ная боль, головокружение, с 13.06.09 г. стала вновь повышаться температура тела до $38,1^{\circ}\text{C}$, в связи с чем была произведена смена антибиотиков: отменены цефтриаксон и кларитромицин, назначен цефепим 1000 мг 2 р/сут.

Несмотря на проводимую терапию у больной стала нарастать неврологическая симптоматика: нарушение речи,

в профильное ревматологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

При выполнении КТ-контроля легких по сравнению с данными исследования от 09.06.09 отмечена положительная динамика, значительное уменьшение интерстициальных изменений. Для уточнения генеза объемного

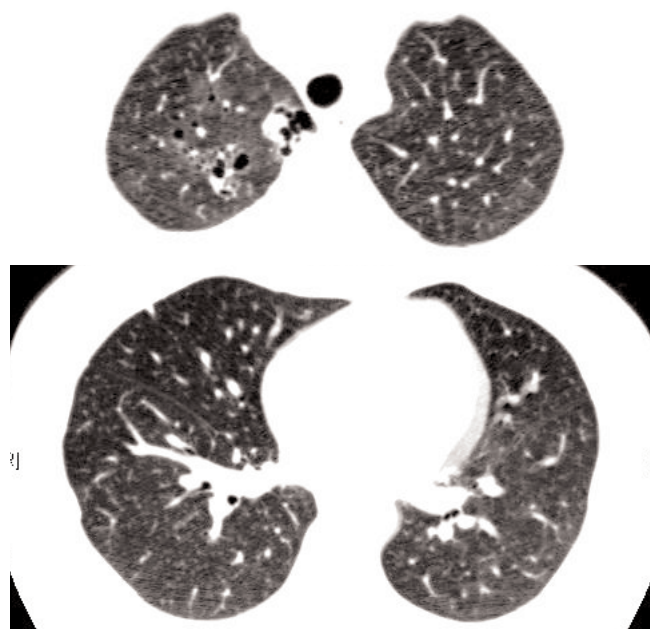
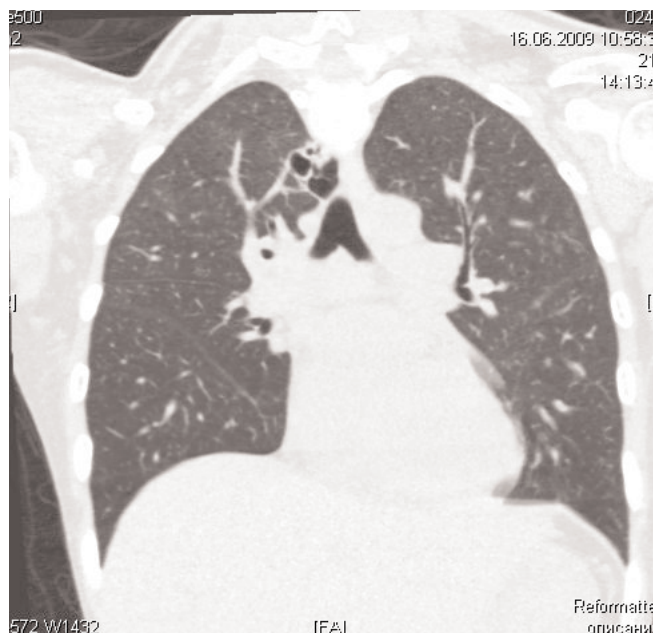


Рис. 3. МСКТ. Признаки деструктивной пневмонии S1, S2 верхней доли правого легкого.



сглаженность левой носогубной складки, снижение силы в левой руке и левой ноге, что послужило причиной для экстренной консультации дежурным неврологом, которым был поставлен предварительный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии. Рекомендовано: МРТ головного мозга. При выполнении сверхвысокопольной МРТ с контрастированием и трактографией 13.06.09 г. у больной были обнаружены проявления васкулита (признаки вазогенного отека, нарушение проницаемости сосудистой стенки и вторичного сдавления капилляров внеклеточным отеком) с преимущественным поражением терминальных сосудов правого таламуса. Аналогичный очаг меньшего размера также был обнаружен в левом таламусе (рис. 4).

Данные изменения были расценены как проявления тяжелого течения СКВ с поражением головного мозга и прогрессированием неврологической симптоматики. Было принято решение об интенсификации проводимой терапии, и с этой целью пациентка в экстренном порядке была переведена в нейрореанимацию, где по жизненным показаниям ей проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозировке 1000 мг/сут, усилена инфузионная и дезинтоксикационная терапия. На фоне проводимого лечения состояние пациентки стабилизировано, отмечалось значительное уменьшение неврологического дефицита. Принято решение о переводе

образования в правом таламусе (гранулема, опухоль, явления цитотоксического отека) было проведено дополнительное обследование — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Полученные данные с наибольшей вероятностью свидетельствовали о наличии новообразования левого таламуса, вероятнее всего опухоли глиального ряда. В области правого таламуса была обнаружена зона некроза с формированием кисты. 18.06.09 г. больная консультирована нейрохирургом. Заключение: необходимо дообследование (МР-спектроскопия головного мозга) и решение вопроса о проведении стереотаксической биопсии левого зрительного бугра с дальнейшим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата, которая была выполнена 23.06.09 г. Заключение морфолога: в полученном морфологическом препарате имеет место картина церебрального васкулита правого таламуса с распространением на правую ножку головного мозга. Для получения окончательного заключения гистологические препараты были проконсультированы в НИИ им. Н.Н.Бурденко.

Послеоперационный период протекал гладко, отмечается регресс двигательных нарушений. При выполнении МР- и КТ-контроля данных о наличии внутримозговой гематомы не получено. 03.07.09 переведена в клинику ревматологии СПбМАПО для определения дальнейшей тактики ведения.

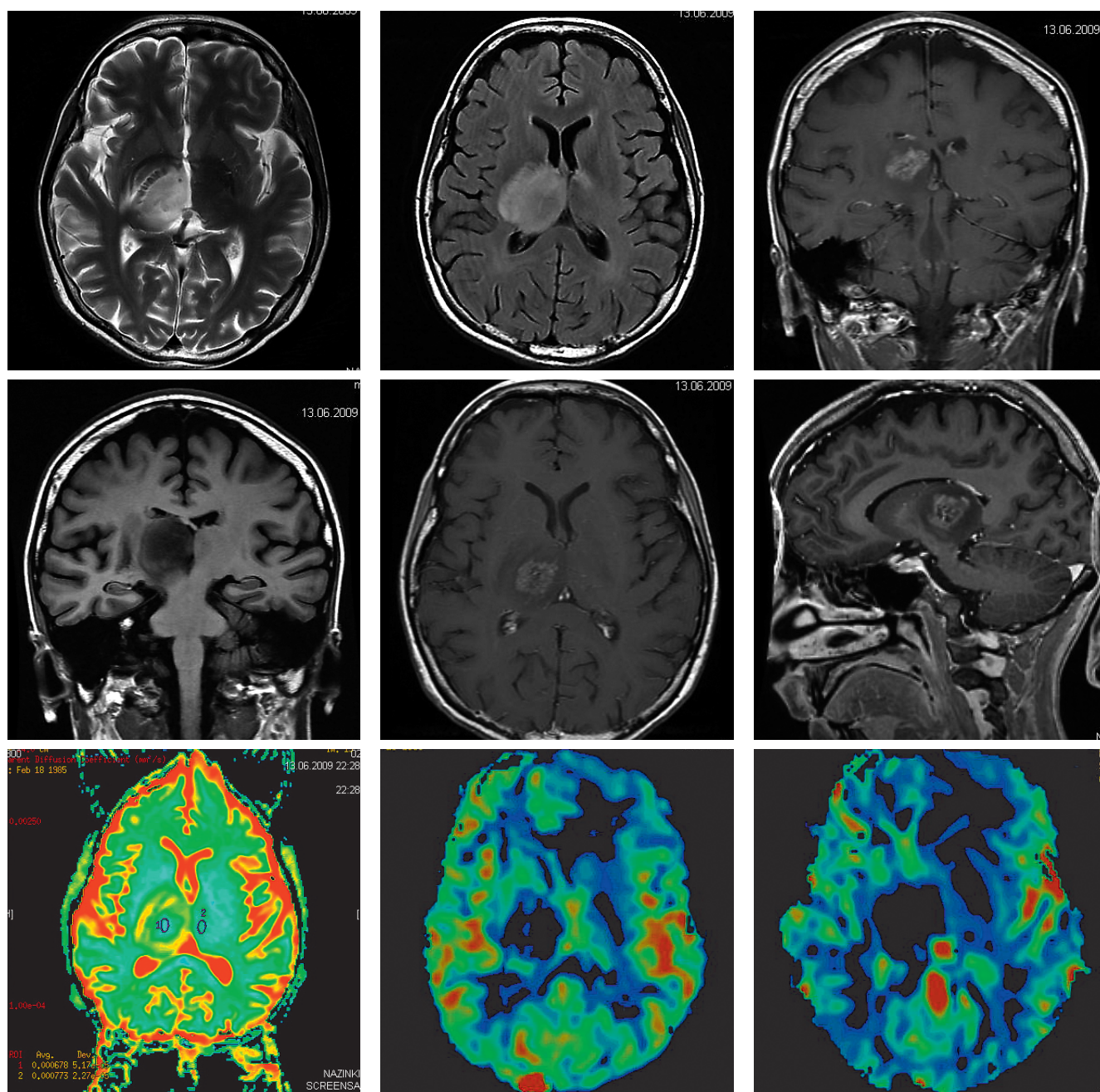


Рис. 4. Сверхвысокопольное МРТ с контрастированием и трактографией: признаки васкулита с преимущественным поражением терминальных сосудов правого таламуса, где выявлены признаки вазогенного отека, нарушение проницаемости сосудистой стенки и вторичного сдавления капилляров внеклеточным отеком.

На фоне проводимого лечения (преднизолон 30 мг/сут, вобэнзим 9 таб/сут) отмечается значительное улучшение самочувствия — расширение двигательного режима, регресс неврологической симптоматики; при лабораторном контроле обращает на себя внимание снижение иммунологической активности: уменьшение СОЭ, СРБ, АНФ, РФ, LE-клеток. При выполнении МРТ головного мозга с контрастированием выявлено уменьшение зоны поражения в проекции правого таламуса, отсутствуют признаки вазогенного отека.

В дальнейшем с целью стабилизации клинко-иммунологического улучшения, возможности снижения до-

зировки глюкокортикоидов было принято решение о проведении биологической терапии в варианте Мабтера (Ритуксимаб) 500 мг на введение.

Первая инфузия Мабтера 500 мг № 1 была выполнена 20.08.09 г., повторная — 03.09.09 г. Введение препарата пациентка перенесла удовлетворительно, инфузионных реакций зарегистрировано не было.

Через 4 месяца пациентке было проведено контрольное обследование: исследование иммунного статуса, МРТ головного мозга. С учетом снижения клинко-иммунологической активности, уменьшение зоны поражения правого таламуса (рис. 5) по данным МРТ

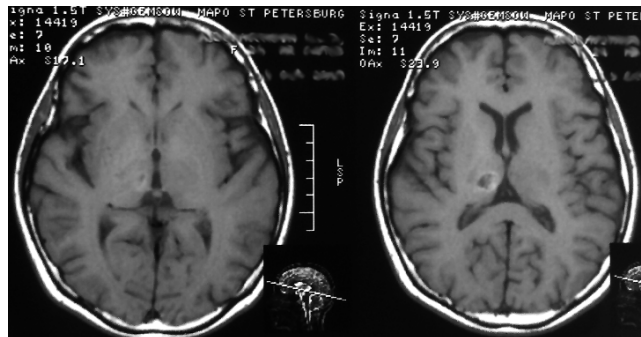
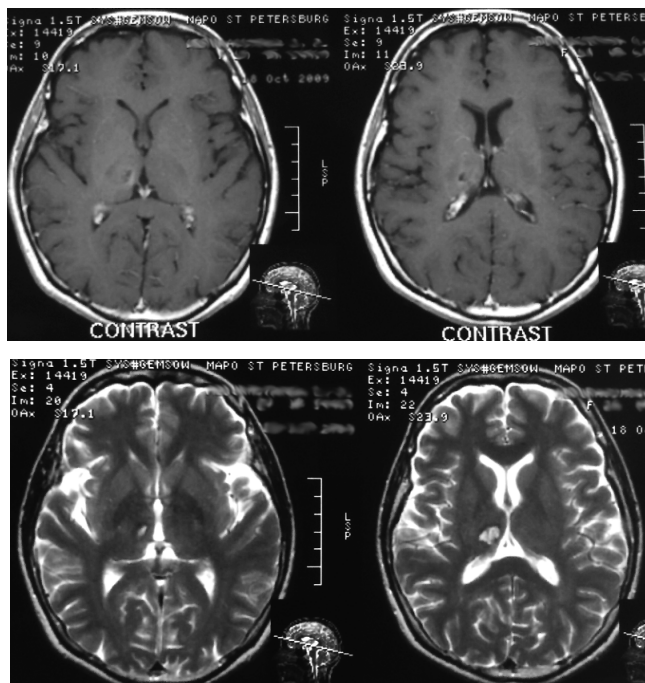


Рис. 5. МРТ контроль через 4 месяца. Отмечается значительное уменьшение участка поражения в области правого таламуса по сравнению с предыдущими исследованиями. Признаков вазогенного отека и объемного воздействия на окружающие структуры головного мозга не выявлено.

принято решения о целесообразности снижения дозы глюкокортикоидов до 7,5 мг преднизолона в сутки.

С 2010 года и по настоящее время отмечается стойкая клиничко-лабораторная ремиссия. Пациентка продолжает принимать поддерживающую дозу глюкокортикоидов 2,5–5 мг в сутки. В 2012 году срочные роды — мальчик, здоров.

Заключение. Таким образом, приведенный и описанный клинический случай свидетельствует о том, что для диагностики причин развивающихся СКВ-ассоции-

рованных психоневрологических симптомов не существует ни одного диагностического теста, который бы обладал высокой чувствительностью и специфичностью [12]. Комплексная оценка каждого клинического случая на основании результатов объективного неврологического и ревматологического обследования, серологических тестов, МРТ-визуализации головного мозга и психиатрических тестов должна проводиться в ходе диагностического поиска, а также мониторинга эффективности терапии основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей / Под ред. проф. В.И.Мазурова. — СПб.: СпецЛит, 2009. — 192 с.
2. Ревматология: нац. рук. / Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 714 с.
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P. 599–608.
4. Brey R.L., Holliday S.L., Saklad A.R., Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth C.L., Valdez C.R., Escalante A., del Rincon I., Gronseth G., Rhine C.B., Padilla P., McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions // Neurology. — 2002. — Vol. 58. — P. 1214–1220.
5. Harel L., Sandborg C., Lee T., von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 33. — P. 1873–1877.
6. Hanly J.G., Urowitz M.B., Sanchez-Guerrero J., Bae S.C., Gordon C., Wallace D.J., Isenberg D., Alarcon G.S., Clarke A., Bernatsky S., Merrill J.T., Petri M., Dooley M.A., Gladman D., Fortin P.R., Steinsson K., Bruce I., Manzi S., Khamashta M., Zoma A., Aranow C., Ginzler E., Van Vollenhoven R., Font J., Sturfelt G., Nived O., Ramsey-Goldman R., Kalunian K., Douglas J., Thompson K., Farewell V. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56. — P. 265–273.
7. Sibbitt W.L., Jr, Brandt J.R., Johnson C.R., Maldonado M.E., Patel S.R., Ford C.C. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 2002. — Vol. 29. — P. 1536–1542.
8. Ainiala H., Loukkola J., Peltola J., Korpela M., Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 496–500.

9. Hanly J.G. Neuropsychiatric lupus // Curr. Rheumatol. Rep.— 2001.— Vol.3.— P. 205–212.
10. Sakic B., Kolb B., Whishaw I.Q., Gorny G., Szechtman H., Denburg J.A. Immunosuppression prevents neuronal atrophy in lupus-prone mice: evidence for brain damage induced by autoimmune disease? // J. Neuroimmunol.— 2000.— Vol. 111 (1–2).— P. 93–101.
11. Hanly J.G., Walsh N.M., Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol.— 1992.— Vol. 19.— P. 732–741.
12. Sakic B., Kirkham D.L., Ballok D.A., Mwanjewe J., Fearon I.M., Macri J. Proliferating brain cells are a target of neurotoxic CSF in systemic autoimmune disease // J. Neuroimmunol.— 2005.— Vol. 169 (1–2).— P. 68–85.
13. Belmont H.M., Abramson S.B., Lie J.T. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. interactions of inflammatory cells and activated endothelium // Arthritis. Rheum.— 1996.— Vol. 39.— P. 9–22.

Статья поступила: 21.03.2014 г.

Контактная информация: Трофимов Евгений Александрович e-mail: evgeniy.trofimov@spbmaro.ru

Коллектив авторов:

Трофимов Евгений Александрович — к.м.н. ассистент кафедры терапии и ревматологии им Э.Э.Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
 Лейнеман Яна Андреевна — аспирант кафедры терапии и ревматологии им Э.Э.Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
 Лиля Виктория Александровна — аспирант кафедры терапии и ревматологии им Э.Э.Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр»

в серии «Медицинский тематический архив» выпущен сборник

«ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты»

Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина.

МЕДИЦИНСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты

Под редакцией:
Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина



№ 7
2014

Санкт-Петербург

В издании собраны материалы, обобщающие опубликованные статьи по вопросам хронических гепатитов, а также коинфекции — ВИЧ и хронических вирусных гепатитов, включая эпидемиологию, диагностику, клинику и лечение. Книга может быть полезной для врачей — инфекционистов, терапевтов, гепатологов, клинических ординаторов различных специальностей и интернов.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами ВИЧ/СПИДа.

Заявки на книгу можно оформить по адресу:

190103, Санкт-Петербург,
наб. Обводного канала, д. 179, лит. Б,
e-mail: infekcijaids@gmail.com