

Д.Г. Рекалов^{1, 2}
І.О. Данюк^{1, 2}

¹Запорізький державний
медичний університет

²КЗ «Запорізька обласна
клінічна лікарня»
Запорізької обласної ради

Ключові слова: *Rhupus-*
синдром, ревматоїдний
артрит, системний червоний
вовчак.

RHUPUS-СИНДРОМ У РУТИННІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

Rhupus-синдром — це рідкісне аутоімунне захворювання, для якого характерним є поєднання ознак ревматоїдного артриту (РА) і системного червоного вовчака (СЧВ). Аналіз сучасних наукових досліджень демонструє, що Rhupus-синдром є окремим перехресним аутоімунним захворюванням, а не проявом поліартриту у хворих на СЧВ. У статті представлено клінічний випадок Rhupus-синдрому у пацієнтки молодого віку із симптомами поліартриту (ерозивного характеру за результатами МРТ) в поєднанні з типовими шкірними ураженнями при СЧВ (фотосенсибілізація, «метелик», виразки слизової оболонки рота), а також наявністю антинуклеарних антитіл та антитіл до двоспиральної ДНК при підвищеному вмісті С-реактивного білка та ревматоїдного фактора у крові. Таким чином, у пацієнтки були симптоми, які відповідали одночасно і критеріями ACR/EULAR (2010) для РА, і ACR (1997) для СЧВ. Для тривалого контролю над захворюванням найбільш оптимальною стала схема застосування метилпреднізолону в дозі 6 мг/добу перорально в поєднанні з метотрексатом у дозі 20 мг/тиж перорально.

ВСТУП

Rhupus-синдром — це рідкісне аутоімунне захворювання, для якого характерним є поєднання ознак ревматоїдного артриту (РА) та системного червоного вовчака (СЧВ). Для клінічної симптоматики цього захворювання типовими є прояви ерозивного поліартриту в поєднанні з симптомами СЧВ. Пацієнти з цим синдромом мають клінічні симптоми, що відповідають критеріям ACR/EULAR (2010) для РА та ACR (1997) для СЧВ одночасно. Поширеність зазначеного захворювання в популяції становить 0,09% (Sarkar S., Saha K., 2012).

Вперше концепція Rhupus-синдрому була представлена у 1971 р. P.H. Schur в рамках СЧВ з ознаками ерозивного артриту. У 1988 р. R.S. Panush описав 6 випадків захворювання на СЧВ в поєднанні з симптомами РА. Саме тоді вперше в науковій літературі заговорили про Rhupus-синдром.

Концепція Rhupus-синдрому залишається спірною та включає дві різні точки зору. Перша точка зору розглядає Rhupus-синдром в рамках СЧВ з ерозивним ураженням суглобів. Друга точка розглядає цей синдром як окремий перехресний аутоімунний процес. На користь останньої точки зору свідчить те, що у більшості пацієнтів із Rhupus-синдромом захворювання маніфестує з ерозивного поліартриту, а клінічні прояви СЧВ зазвичай приєднуються через деякий час від початку суглобової симптоматики. Вкрай низька поширеність цього синдрому пов'язана з тим, що основні патогенетичні ланки РА та СЧВ діаметрально відрізняються. Так, при СЧВ одним із основних патогенетичних механізмів є аномальна активація Т-хелперів 2-го типу, а при РА

основну роль відіграють Т-хелпери 1-го типу (Hayakawa S. et al., 2007).

Для пацієнтів із Rhupus-синдромом характерним є виявлення аутоімунних маркерів СЧВ (anti-ds-DNA, антинуклеарних антитіл, anti-Smith антитіл) одночасно з anti-CCP-антитілами та ревматоїдним фактором. Важливим для серологічної діагностики Rhupus-синдром є виявлення anti-RNP-антитіл у високому титрі, що є маркером перехресних та змішаних аутоімунних захворювань. У деяких випадках у хворих виявляються anti-SS-A, що можуть супроводжуватися проявами синдрому Шегрена (Iaccarino L. et al., 2012; Tani C. et al., 2013; Jing Li et al., 2014). Виявлення одночасно типових серологічних маркерів СЧВ та РА також свідчить про те, що Rhupus-синдром є перехресним аутоімунним синдромом, а не варіантом СЧВ.

Майже всі випадки Rhupus-синдрому були описані у жінок віком від 11 до 86 років (Verdoorn B.P., McDonald F.S., 2011; Jing Li et al., 2014). Поодинокі випадки Rhupus-синдрому у чоловіків описані у молодому віці до 30 років (Ziaee V. et al., 2013).

Для клінічних ознак СЧВ при Rhupus-синдромі характерними є доброякісний перебіг з переважанням ураження шкірних та слизових покривів. Ці прояви зазвичай включають ураження шкіри («метелик», папульозні елементи, фотосенсибілізацію), слизових оболонок (ульцерацію), вогнищеву або дифузну алопецію. Ураження вісцеральних органів за типом гломерулонефриту та полісерозиту трапляються значно рідше, ніж при СЧВ. При лабораторному дослідженні виявляють типові для СЧВ зміни: анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію. Для пацієнтів із Rhupus-синдромом нехарактерним є

зменшення компонентів С3 та С4, що спостерігається при класичному варіанті СЧВ та є одним із ланок патогенезу. Також відомо, що при СЧВ рівень С-реактивного білка (СРБ) може бути в межах норми, в той час як у пацієнтів із Rhupus-синдромом спостерігається достовірне підвищення вмісту СРБ, що корелює з вираженістю суглобового синдрому (Fernandez A. et al., 2004; Jing Li et al., 2014; Showman O. et al., 2015; Yesim Akpınar, Ülker Karagece Yalcin, 2017).

Дослідження Jing Li (2014), що проводилося на вибірці з 56 пацієнтів із Rhupus-синдромом (на сьогодні є найбільшим ретроспективним дослідженням зазначеного захворювання), продемонструвало, що у 83,9% захворювання дебютує із симптомів ерозивного РА, а прояви СЧВ маніфестують пізніше (в середньому через 7,8 року). У 7,1% хворих прояви СЧВ передують розвитку ознак РА, а прояви ерозивного артриту виникають у середньому через 16,5 року. У 8,9% пацієнтів — симптоми СЧВ та РА виникають одночасно.

При проведенні лікування переважна кількість досліджень продемонструвала, що пацієнти із Rhupus-синдром потребують нижчих доз глюкокортикостероїдів (ГКС) та цитостатиків, ніж хворі на СЧВ. Лікувальна стратегія цих хворих повинна включати ГКС у низьких та середніх дозах, нестероїдні протизапальні препарати, цитостатики (метотрексат, лефлуномід). Застосування імунобіологічних препаратів продемонструвало низьку ефективність інгібіторів фактора некрозу пухлин альфа та позитивний ефект від прийому ритуксимабу й абатацепту у хворих, особливо в осіб із неадекватною відповіддю на прийом ГКС (Pinto L.F. et al., 2011; Seo S.R. et al., 2011; Andrade-Ortega L. et al., 2013).

Прогноз у пацієнтів із цим синдромом залежить від ураження важливих органів, але загалом він кращий порівняно з таким у осіб із СЧВ, але гірший порівняно з РА (Showman O. et al., 2015).

Мета виконаної роботи — обґрунтувати концепцію Rhupus-синдрому в пацієнтки молодого віку з клінічними ознаками як СЧВ, так РА та визначитися з оптимальною терапевтичною стратегією.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК RHUPUS-СИНДРОМУ

Хвора Р., 27 років, на момент госпіталізації у ревматологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні пред'являла скарги на постійний біль у променезап'ясткових, п'ястково-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобах II–IV пальців з обох боків, колінних, гомілковостопних суглобах, ранкову скутість у суглобах протягом 2 год, випадіння волосся на голові, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини, червоний висип на обличчі за типом «метелика», гіперемію комірцевої ділянки та появу пухирів на шкірі плечей після перебування на сонці, підвищення температури тіла до 39 °С, схуднення на 15 кг/міс.

Із анамнезу відомо, що хвора протягом року до появи перших клінічних симптомів працювала

на будівництві за кордоном та займалася тяжкою фізичною працею. Клінічні симптоми з'явилися гостро, 9 міс тому, коли після перенесеного стресу пацієнтка не змогла піднятися з ліжка внаслідок вираженої скутості та болю в суглобах кистей і стоп. При обстеженні у хворої виявлено підвищення титру ревматоїдного фактора (РФ) і СРБ. Сімейним лікарем встановлено діагноз «Ревматоїдний артрит, серопозитивний тип» та призначено терапію метотрексатом у дозі 7,5 мг/тиж у поєднанні з фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиж та преднізолоном 10 мг/добу перорально. Через 1 міс терапії у пацієнтки зберігалися симптоми високої активності захворювання та підвищення вмісту СРБ у сироватці крові. У подальшому застосування метотрексату було відмінено та призначено гідроксихлорохін у дозі 200 мг/добу перорально та преднізолоном 20 мг/добу перорально. Через 4 міс від появи перших симптомів поліартриту у хворої з'явилася гіперемія обличчя та комірцевої ділянки, «метелик» на обличчі. При обстеженні у хворої виявлено підвищення титру anti-ds-DNA та антинуклеарних антитіл. Діагноз було змінено на користь «системного червоного вовчака», комбінація гідроксихлорохіну в дозі 200 мг/добу перорально та преднізолону в дозі 20 мг/добу перорально була рекомендована для подальшого лікування. Протягом наступного місяця хвора схудла на 15 кг, стали наростати симптоми поліартриту, фотосенсибілізації, з'явилися ознаки ураження слизової оболонки. Пацієнтка вимушена була повернутися в Україну, де відразу звернулася до ревматолога. Для уточнення діагнозу та призначення лікування хвора госпіталізована до ревматологічного відділення Запорізької обласної лікарні.

При об'єктивному огляді виявлено симптоми «метелика» на обличчі, почервоніння відкритих ділянок тіла та наявність трьох виразок на слизовій оболонці рота, дифузна алопеція шкіри голови. При дослідженні кістково-м'язової системи виявлені ознаки поліартриту дрібних суглобів кистей, стоп і колінних суглобів (в загальній кількості встановлено 16 болючих та 10 набряклих суглобів) та атрофію м'язів кистей. При гематологічному дослідженні виявлено підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — 43 мм/год, зниження гемоглобіну (97 г/л) та нормальні показники лейкоцитів і тромбоцитів. При біохімічному дослідженні виявлено підвищення СРБ (25,5 мг/л), РФ (25,7 МО/мл), anti-ds-DNA IgG (>300,0 МО/мл), позитивний тест на антинуклеарні антитіла та негативний — на anti-CCP, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70. Визначення добової протеїнурії, проби Реберга та аналізу сечі за Нечипоренком не виявило патологічних змін. Проведення ультразвукового дослідження внутрішніх органів та серця продемонструвало відсутність будь-яких ознак серозиту. При проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) кистей виявлено ділянки набряку м'язів тканин та кісткового мозку в кістках зап'ястка та п'ястка, синовіт променезап'ясткових суглобів та ерозій у ділянці проксимальних голівок II та III проксимальних фаланг правої кисті.

Для верифікації діагнозу використовували критерії ACR/EULAR (2010) для РА та ACR (1997) для СЧВ. Нами виявлено поліартрит >3 дрібних суглобів (2 бали), позитивний РФ (2 бали), тривалість симптомів ≥ 6 тиж (1 бал), підвищення ШОЕ та СРБ (1 бал). Загальна кількість балів становила 6, що згідно з критеріями ACR/EULAR (2010) для РА, можна трактувати як верифікований РА. А наявність деструктивних ознак суглобових поверхонь (ерозій) при MPT-дослідженні кистей, свідчить про ерозивний характер поліартриту. Згідно з калькулятором DAS28, активність хвороби становила 6,29 бала. Та наявність таких симптомів, як еритема «метелик», фотосенсибілізація, виразки порожнини рота, антитіла до двоспіральної ДНК у високому титрі та антинуклеарні антитіла (загальна кількість симптомів/критеріїв — 5), вказували на типові ознаки СЧВ. У хворої були поєднані діагностичні критерії для РА та СЧВ, що характерно для Rhuus-синдрому. Таким чином, заключний діагноз був таким: Ревматоїдний артрит, серопозитивний тип (РФ+, анти-ЦЦП–), активність III ступеня (DAS28 — 6,29), поліартрит, II рентгенологічна стадія, II ступінь функціональних порушень суглобів. Конкуруючий діагноз: системний червоний вовчак, підгострий перебіг, активність II ступеня з ураженням шкіри та слизової оболонки (симптом «метелика», фотосенсибілізація, виразки слизової оболонки рота), ANA+, anti-ds-DNA+.

Враховуючи неефективність перорального прийому преднізолону в дозі 20 мг/добу та гідроксихлорохіну в дозі 200 мг/добу перорально, а також наростання клінічної симптоматики, було вирішено змінити лікувальну стратегію хворої. Пацієнтці було призначено метилпреднізолон в дозі 32 мг/добу перорально (еквівалентно 40 мг преднізолону), метотрексат 15 мг 1 раз на тиждень перорально в поєднанні з фоліевою кислотою, диклофенак натрію по 75 мг/добу внутрішньом'язово, інгібітори протонної помпи (пантопразол у дозі 40 мг/добу перорально). На фоні лікування протягом 10 днів в умовах ревматологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні у хворої покращилося самопочуття, нормалізувалася температура тіла, значно зменшилася вираженість симптомів поліартриту (DAS28 — 3,02), уражень шкірних проявів та слизової оболонки рота, підвищився апетит. На момент виписки зі стаціонару спостерігалися зменшення ШОЕ (28 мм/год), СРБ (6,7 мг/л), підвищення гемоглобіну (119 г/л). Хворій було рекомендовано приймати метилпреднізолон у дозі 24 мг (еквівалентно 30 мг преднізолону) перорально, метотрексат 15 мг 1 раз на тиждень перорально в поєднанні з фоліевою кислотою, інгібітори протонної помпи (пантопразол в дозі 40 мг/добу перорально) та НПЗП за потребою протягом 1 міс з подальшим зверненням до ревматолога.

Через 1 міс пацієнтка звернулася для вирішення подальшої стратегії лікування. На момент звернення у хворої зберігалися скарги на незначний періодичний біль у суглобах кистей, ранкову скутість у суглобах протягом 10–15 хв, незначне по-

червоніння відкритих ділянок шкіри після контакту із сонцем. При фізикальному дослідженні виявлено дифузну алопецію шкірних покривів голови, незначне почервоніння шкіри ший. Ознак «метелика» та ураження слизової оболонки не виявлено. При обстеженні кістково-м'язової системи виявлено 2 болючих та 0 набряклих суглобів. Лабораторні дослідження: гемоглобін — 130 г/л, еритроцити — 4,13 Т/л, лейкоцити — 10,15 Г/л, тромбоцити — 270 Г/л, СРБ — 2,6 г/л, АлАТ — 27 ОД/л, АсАТ — 18 ОД/л. У загальному аналізі сечі — норма. Враховуючи позитивні результати лікування, хворій було рекомендовано розпочати зниження дози метилпреднізолону по 2 мг кожні 7 днів до досягнення мінімально ефективною підтримувальної дози. У подальшому хвора зверталася до лікаря щомісячно. На фоні зниження дози метилпреднізолону нижче 8 мг перорально у хворої спостерігалось наростання явищ поліартриту та потреба у щоденному застосуванні НПЗП. Саме тому через 3 міс від початку прийому метотрексату доза була підвищена до 20 мг/тиж перорально. На фоні прийому метотрексату в дозі 20 мг вдалося досягти зниження дози метилпреднізолону до 6 мг перорально (еквівалентно 7,5 мг преднізолону) та забезпечити контроль над симптомами захворювання протягом останніх 3 міс спостереження. Таким чином, на підбір оптимальної лікувальної стратегії було витрачено 4 міс.

ВИСНОВКИ

1. Результати аналізу сучасних наукових досліджень свідчать, що Rhuus-синдром є окремим перехресним аутоімунним захворюванням, а не проявом поліартриту у хворих на СЧВ.

2. Для Rhuus-синдрому характерним є поєднання клінічних симптомів СЧВ із ознаками ерозивного РА, а також наявність імунологічних маркерів, що типово для обох захворювань.

3. Для тривалого лікування пацієнтів із Rhuus-синдромом можемо рекомендувати комбінацію ГКС у низьких дозах (7,5 мг у перерахунку на преднізолон перорально) із метотрексатом у дозі 20 мг/тиж перорально.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Andrade-Ortega L., Irazoque-Palazuelos F., Munoz-Lopez S. et al.** (2013) Efficacy and tolerability of rituximab in patients with rhuus. *Rheumatol Clin.*, 9: 201–205.
- Fernandez A., Quintana G., Matteson E.L. et al.** (2004) Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhuus. *Clin. Rheumatol.*, 23: 523–526.
- Hayakawa S., Komine-Aizawa S., Osaka S. et al.** (2007) Rembrandt's Maria Bockenolle has a butterfly rash and digital deformities: overlapping syndrome of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Med. Hypotheses*, 68: 906–909.
- Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al.** (2013) Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun. Rev.*, 12: 363–373.
- Jing Li, Honghua Wu, Xinxiang Huang et al.** (2014) Clinical analysis of 56 patients with Rhuus syndrome: manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus. *A Retrospective Case-Control Study Medicine*, Baltimore, 93(10): 49.
- Panush R.S., Edwards L., Longley S.** (1988) «Rhuus» syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 148: 1633–1636.

Pinto L.F., Velasquez C.J., Prieto C. et al. (2011) Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 20(11): 1219–1226.

Sarkar S., Saha K. (2012) Bilateral acute lupus pneumonitis in a case of rhus syndrome. *Lung India*, 29: 280–282.

Schur P.H. (1971) Systemic lupus erythematosus In Cecil-Loeb Textbook of Medicine Beeson P.B., McDermott W., Philadelphia, 821 p.

Seo S.R., Lee S.J., Park D.P. et al. (2011) Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29: 708–711.

Showman O., Langevitz P., Shoenfeld Y. (2015) Rhus: unusual presentations, 34: 2041–2046.

Tani C., D'Aniello D., Delle Sedie A. et al. (2013) Rhus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev.*, 12: 537–541.

Verdoorn B.P., McDonald F.S. (2011) 62-year-old woman with fever, dyspnea, pleuritic chest pain and weight loss. *Mayo Clin. Proc.*, 86: 152–155.

Yesim Akpinar, Ülker Karagece Yalcin (2017) Rhus syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerologica*, 26: 77–79.

Ziaee V., Moradinejad M.H., Boyat R. (2013) Rhus syndrome in children: a case series and literature review. *Case Rep. Rheumatol.*, 819629.

РHUPUS-СИНДРОМ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Д.Г. Рекалов, И.А. Данюк

Резюме. Rhus-синдром — это редкое аутоиммунное заболевание, для которого характерно сочетание признаков ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). Анализ современных научных исследований показывает, что Rhus-синдром является отдельным перекрестным аутоиммунным заболеванием, а не проявлением полиартрита у больных СКВ. В статье представлен клинический случай Rhus-синдрома у пациентки молодого возраста с симптомами полиартрита (имеющего эрозивный характер по результатам МРТ) в сочетании с типичными кожными поражениями при СКВ (фотосенсибилизация, «бабочка», язвочки слизистой оболочки рта), а также наличием антинуклеарных антител и антител к двуспиральной ДНК при повышенном содержании С-реактивного белка и ревматоидного фактора в крови. Таким образом, у пациентки имелись

симптомы, которые соответствовали одновременно и критериям ACR/EULAR (2010) для РА, и ACR (1997) для СКВ. Для длительного контроля над заболеванием наиболее оптимальной стала схема применения метилпреднизолона в дозе 6 мг/сут перорально в сочетании с метотрексатом в дозе 20 мг/нед перорально.

Ключевые слова: Rhus-синдром, ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

RHUPUS-SYNDROME IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

D.G. Rekalov, I.O. Daniuk

Summary. Rhus-syndrome is a rare autoimmune disease, which characterized by a combination of rheumatoid arthritis (RA) symptoms and systemic lupus erythematosus (SLE). Analysis of modern scientific research shows that Rhus-syndrome is a separate cross-autoimmune disease, but not a manifestation of polyarthritis in patients with SLE. Our article presents a clinical case of Rhus-syndrome in a young woman with symptoms of polyarthritis (erosive type according to MRI results) in combination with typical skin lesions in SLE (photosensitization, lupus butterfly, mouth ulcers), and the presence of antinuclear antibodies, antibodies to ds-DNA with elevated levels of C-reactive protein and rheumatoid factor in the blood. Thus, the patient had symptoms that met to ACR/EULAR (2010) criteria for RA and ACR (1997) for SLE. For long-term control of the disease, the most optimal was using of methylprednisolone in a dose of 6 mg per day orally in combination with methotrexate at a dose of 20 mg per week orally.

Key words: Rhus-syndrome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus.

Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович
69035, Запоріжжя, просп. Маяковського, 26
Запорізький державний
медичний університет
E-mail: direc@bigmir.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Regen BioPharma сообщается о новом в терапии при ревматоидном артрите на основе каннабидиола

Биотехнологическая компания Regen BioPharma, базирующаяся в Ла-Меса, Калифорния, объявила, что получила положительные данные, свидетельствующие о том, что терапия на основе каннабидиола успешно уменьшает проявления ревматоидного артрита на животных моделях.

Согласно полученным данным, препарат-кандидат способен активировать Т-регуляторные клетки, которые, по мнению компании, играют

решающую роль в защите организма от неконтролируемого воспаления и запуска иммунной реакции организма, направленной на собственные антигены.

«Мы считаем, что нам удалось выявить новый подход к лечению ревматоидного артрита. Преимуществом данной терапии является отсутствие выраженных побочных реакций, которые характерны для распространенной неспецифической иммуносупрессии», — отметил Томас Ишим (Thomas Ichim), старший научный советник Regen BioPharma.