

С.А. Триполка¹
И.Ю. Головач²

¹Коммунальное
некоммерческое
предприятие Харьковского
областного совета
«Областная клиническая
больница», Харьков

²Клиническая
больница «Феофания»
Государственного
управления делами, Киев

Ключевые слова:

дерматомиозит,
антисинтетазный синдром,
анти-Jo1-антитела,
критическая дигитальная
ишемия, васкулопатия,
пульмонит, лечение,
ритуксимаб, клинический
случай.

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ДЕРМАТОМИОЗИТОМ И АНТИСИНТЕАЗНЫМ СИНДРОМОМ: ПОЛИМОРФИЗМ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПОИСК МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Представлено описание клинического случая трехлетнего наблюдения течения антисинтетазного синдрома у пациентки молодого возраста, который проявился доминирующими в клинической картине тяжелым феноменом Рейно, развитием окклюзионной васкулопатии, критической дигитальной ишемией, интерстициальной болезнью легких. Заболевание дебютировало кожным симптомокомплексом (гелиотропная эритема, эритематозные высыпания на коже) и лихорадкой, впоследствии присоединился суставной синдром, боль в мышцах, диагностировано поражение легких (пульмонит и инфильтраты). При иммунологическом тестировании выявлены антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo-1). На основании данного симптомокомплекса пациентке установлен диагноз антисинтетазного синдрома. Через 3 мес после появления первых кожных симптомов развилась тяжелая васкулопатия с критической дигитальной ишемией пальцев рук, позднее — области левой пятки. Применение комбинированной пульс-терапии циклофосфаном и метилпреднизолоном, лечение внутривенным иммуноглобулином позволило снизить активность дерматомиозита, клинические и лабораторные проявления миозита, поражение легких, остановить прогрессирование васкулопатии и достичь клинической ремиссии. Однако после прерывания непланируемой беременности у пациентки вновь отмечалась вспышка активности заболевания с акцентом на поражение легких. Учитывая отсутствие эффекта от антибактериальной, комбинированной пульс-терапии, терапии внутривенным иммуноглобулином, было принято решение о применении ритуксимаба, на фоне которого удалось достичь стабилизации состояния пациентки.

Антисинтетазный синдром (АСС) является наиболее тяжелым подтипом течения дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ), характеризующийся развитием интерстициальной болезни легких (ИБЛ), а именно синдрома фиброзирующего альвеолита, резистентностью к традиционной глюкокортикоидной (ГК)-терапии и наличием специфических аутоантител против аминоксил-тРНК-синтетаз [1]. Это группа цитоплазматических ферментов, участвующих в синтезе белка в фазе трансляции, которые катализируют образование аминоксил-тРНК-комплекса из определенной аминокислоты и соответствующей ей тРНК. Одними из наиболее изученных и распространенных антител (до 75% всех случаев антисинтетазных антител) являются анти-Jo-1, антигеном для которых служит гистидил-тРНК-синтетаза [1, 4]. Их выявление у больных идиопатическими воспалительными миопатиями (ПМ/ДМ) рассматривают как предиктор развития ин-

терстициального поражения легких и неблагоприятного прогноза [2]. На сегодняшний день известны и другие антисинтетазные антитела: анти-PL7, анти-PL12, анти-KS, анти-OJ, анти-EJ, анти-Zo, антитела к тирозил-тРНК-синтетазе и др. [18, 20]. Их выявление сопряжено с развитием определенного симптомокомплекса — АСС — включающего, помимо миозита, острое начало, лихорадку (у 35% больных), симметричный ревматоидоподобный неэрозивный артрит (у 75% пациентов), феномен Рейно (у 2/3 пациентов), поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика» и интерстициальное поражение легких [1, 10, 16].

В 2011 г. J. Solomon и соавторами [18] были предложены предварительные критерии АСС, учитывающие наличие специфических антител в сочетании с двумя или одним большим и двумя малыми критериями. АСС отмечается у приблизительно 30% пациентов с воспалительными миопатиями [20]. Диагности-

ка базується на наявності антител к антиаминоацил-тРНК-синтетазе і двох симптомів із наступуючих: артрит, ідіопатическа воспалительна міопатія (міозит) і ІБЛ. Лихорадка, «руки механіка» і явлення феномена Рейно також можуть присутствовать, однак менше розпространені [13]. Таким образом, АСС має певні фенотипіческія особеності, відмінні від групи ПМ/ДМ в цілому [21]. Якщо класический дебют ПМ/ДМ характеризується прогресуючим наростанням м'язевої слабості або кожним синдромом, то при АСС в дебюті можуть наблюдатися лихорадка, артрит/артралгія або наростаюча одышка при слабо виражених симптомах міозита [1, 21]. Існує значительна клініческа гетерогенність АСС [4]. Так, пацієнти з антителами проти PL-7 можуть демонструвати м'який субклініческий міозит, який добре відкликається на терапію. Анти-PL-7, анти-Ku і анти-SSA-52kD завжди сочєтаються з тяжелим течєнням ІБЛ. Одночасне наявність анти-Ku підвищує можливість перехресного синдрому ПМ/склеродермія з феноменом Рейно і типічним склеродерміческім ураженням кожні [16]. Остра дигітальна ішемія описана у пацієнтів з позитивним анти-Jo-1 [8, 12], при супутуючєм криоглобулінемическом васкуліте, а також при анти-PL-7/anti-SSA 52kD ASS спектрі антител [7].

Інтерес к АСС в рамках ДМ/ПМ обусловлен особеностями його течєння, значительной гетерогенністю проявлєній в залежності від спектра виявляємых антител, трудностю діагностики і дальнєйшої терапії. Ранєе нами проведено собствєнное наблюдєніє діагностики АСС з рєдкими клініческіми проявлєніями — тяжелим течєнням феномена Рейно з розвитком окклюзіонної васкулопатії і острай ішемії пальцєв рук в дебюті захворювання [5]. В течєніє наступуючих двох лєт ми продовжали курацію этой пацієнткі і наблюдали весь різноманітний спектр клініческіх проявлєній і динаміку розвитку симптомів данного рєдкого синдрому.

ПРИВОДИМ ДИНАМІЧЕСКОЕ КЛІНІЧЕСКОЕ НАБЛЮДЄНІЄ ПАЦІЄНТКІ О.

Больна О., 1984 г.р., знаходиться в декретном отпуске по уходу за ребенком в возрасте 4 лет, обратилась на консультативный прием в Коммунальное учреждение охраны здоровья «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харьков, поликлиническое отделение, в мае 2017 г. с жалобами на изъязвления и боль в области пальцев кистей, похолодание пальцев кистей, ощущение их онемения, изменения окраски кожні рук, боль в суставах кистей, стоп, коленных, голеностопных, локтевых суставов, утреннюю скованность в течєніє до 1 ч, повышение температуры тела до 37–37,3 °С, плохой сон, слабость в м'язцах конечностей, повышенную утомляемость. На рис. 1 представлены фотографии рук пацієнткі при первичном обращении на консультативный прием.



Рис. 1. Руки пацієнткі О. з АСС і острай дигітальною ішемією пальцєв рук при первичном обращении (май 2017 г.)

Із анамнеза відомо, що пацієнтка О. вважає себе больною з января 2017 г., когда без видимої причини появилась отечность в области левого глаза, по поводу чего обследовалась у аллерголога. Через 1 мес появился симметричный отек правого глаза, покраснение вокруг глаз, эритематозные высыпания на теле, также отмечала появление боли и слабости в м'язцах, боли и отечности суставов кистей. С марта 2017 г. зафиксированы эпизоды субфебрилитета, незначительная одышка. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии, инфильтраты в легких. Рентгенологические изменения были расценены как пневмония, в связи с чем прошла курс антибактериальной терапии с удовлетворительным клиническим и радиологическим результатом. Во время стационарного лечения по поводу пневмонии была консультирована ревматологом, заподозрено системное заболевание соединительной ткани. При иммунологическом обследовании выявлены положительные антиядерные антитела (АНА), анти-RNP и анти-Jo-1. С 04.04.2017 г. назначен метилпреднизолон в дозе 32 мг/сут, на фоне которого уменьшилась отечность лица и суставов, нормализовалась температура тела, но усилились цианоз и боль в суставах кистей рук, ощущение холода в конечностях.

С 10.04.2017 г. по 12.05.2017 г. находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении, где был установлен диагноз: Смешанное заболевание соединительной ткани, активна фаза, активность II ст., с поражением кожні и сосудов (параорбитальный отек, эритема, синдром Рейно, дигітальная яльцерация), м'язц верхних конечностей, суставов (полиартрит, ФН II ст.), легких (пульмонит), почек (ХБП I ст., нефропатия, МКБ).

При анализе медицинской документации отмечены значительные изменения в лабораторных показателях миозитспецифических ферментов: высокие колебания значений креатинфосфокина-

зы (КФК) — от 1613 ед./л (11.04.2017 г.) до 854 ед./л (04.05.2017 г.) при норме 26–192 ед./л. Спектр иммунологических исследований, кроме положительных АНА, выявил повышение титров антител IgG к Jo-1 (ANA-Screen) — 3 AI — положительное.

Во время пребывания в стационаре пациентка получила 23 внутривенные инфузии алпростадила (20 мг/сут) без клинического эффекта; в клинической картине преобладали симптомы феномена Рейно, усилились дигитальные изъязвления вплоть до формирования сухих некрозов пальцев рук. При этом динамика изменений в легких была положительная: при проведении исходного обследования (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 31.03.2017 г.) выявлены признаки двусторонней очаговой пневмонии, множественные инфильтраты; при повторном исследовании от 19.05.2017 г. определялось обратное развитие очагов в легких.

Кроме алпростадила, пациентка продолжала принимать 32 мг метилпреднизолона, 10 мг/нед метотрексата, фолиевую кислоту 5 мг/нед, сосудистую терапию (нифедипин, дипиридамол, пентоксифиллин, ксантинола никотинат), кислота ацетилсалициловая 75 мг/сут.

При обращении в КУОЗ «ОКБ ЦЭМП и МК» в мае 2017 г. диагноз смешанного заболевания соединительной ткани вызвал сомнения. Наличие гелиотропного отека в начале заболевания, мышечной слабости, эпизодов эритематозных высыпаний на туловище, тахикардии и аускультативных симптомов миокардита, а также анализа лабораторных изменений (повышение КФК в серии анализов, положительные антитела IgG к Jo-1), у больной был заподозрен ДМ и его особый фенотипический вариант — АСС.

Объективно состояние пациентки оценивалось как средней тяжести. Незначительный параорбитальный отек без эритемы, формирование кушингоидного типа лица. Эритематозные высыпания в области «декольте», пятна Готтрона на руках, локусы гиперпигментации на кистях. Сетчатое ливедо в области предплечий и бедер. Конечности холодные на ощупь. Сухие некрозы I–IV дистальных фаланг правой кисти, II и III пальцев левой кисти. Синюшность пальцев рук. Пятнистая синюшность левой пятки. Суставы внешне не изменены, при пальпации безболезненны, движения в полном объеме. Мышечных атрофий нет, генерализованные полимиалгии. Сила мышц в верхних конечностях снижена — 3 балла. Слабость шеи и плечевого пояса. Голову удерживает. Повышенная мышечная утомляемость. Слизистая оболочка ротовой полости без особенностей. Отмечает частые носовые кровотечения, сухость носа, сухие корки в носовых ходах. При осмотре ЛОР-специалиста — данных о перфорации носовой перегородки не получено. В легких везикулярное дыхание, фокусы жесткого дыхания в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания — 17/мин. Границы сердца расширены влево. Сердечные тоны глухие, систолический шум на верхушке, точке Боткина. Тахикардия 90–100 уд./мин, АД 130/75 мм рт. ст. без существенных отличий на обеих руках. Живот мягкий, безбо-

лезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Мочеиспускание свободное, дизурических явлений нет. Отеков нет.

Учитывая клинико-лабораторный симптомокомплекс, пациентке был установлен следующий диагноз: *Первичный дерматомиозит, антисинтетазный синдром, подострое течение, активная фаза, активность III ст., с поражением кожи (параорбитальный отек, гелиотропная эритема, эритематозные высыпания — симптом «декольте», симптом «шали», эритема Готтрона), мышц (миозит), суставов (неэрозивный артрит, полиартралгии, ФН I), феномен Рейно тяжелого течения, окклюзионная васкулопатия (дигитальные язвы, критическая ишемия конечностей, сухие некрозы дистальных фаланг рук), легких (интерстициальное поражение — пульмонит, инфильтраты, ЛН I), сердца (миокардит, СН I), с иммунологическими феноменами (позитивность по АНА, антителам к IgG Jo-1, JgG RNP).*

В связи с установленным диагнозом ДМ с АСС пациентка была переведена с метилпреднизолона на преднизолон с назначением адекватной дозы; учитывая поражение легких и опасаясь дополнительно развития метотрексат-индуцированного поражения, отменили метотрексат; учитывая также окклюзионную васкулопатию с развитием критической ишемии конечностей и стадии формирования некрозов пациентка была переведена на курсовую комбинированную пульс-терапию циклофосфаном (1000 мг) и метилпреднизолоном (1000 мг 3 дня подряд). Вместо алпростадила был назначен более рекомендуемый в таких случаях илопрост [3, 9]. Сосудистая терапия была дополнена празозином/доксазозином 2 мг 2 раза в сутки длительно и силденафилом по 25 мг 2 раза в сутки, с увеличением дозы до 25 мг 3 раза в сутки через 2 нед; целевая максимальная доза (при отсутствии эффекта на предыдущих дозах) — 150 мг/сут (50 мг 3 раза в сутки). Статинотерапия включала назначение розувастатина 10 мг 1 раз в сутки; антикоагулянтная терапия — клопидогрел 75 мг/сут. В связи с применением ГК в высоких дозах был назначен комбинированный препарат кальция и витамина D.

К сожалению, повышение пероральной дозы ГК до 60 мг/сут (из расчета 1 мг/кг массы тела), переход на комбинированную пульс-терапию ГК с циклофосфаном, применение тройной вазоактивной терапии не принесли желаемых результатов: у пациентки сформировались сухие некрозы дистальных отделов пальцев рук (рис. 2а, б, в), наблюдались значительные сосудистые нарушения в области пятки (рис. 3), прогрессирующие в динамике.

При этом сухие некрозы были четко отграничены от здоровых участков кожи; распространение некрозов, появление новых участков изъязвлений не отмечено. С учетом прогрессирования сосудистых нарушений в области левой пятки принято решение о непрерывном введении вазоактивных препаратов (илопрост) на фоне продолжения курсов комбинированной пульс-терапии и перорального приема ГК. Со стороны легких, суставов, мышц наблюдалась положительная клиническая и лабора-



Рис. 2. Руки пациентки О. с АСС, острой дигитальной ишемией пальцев рук, с развитием сухих некрозов кончиков пальцев (а, б, в) (июль 2017 г.)



Рис. 3. Сосудистые нарушения в области пятки пациентки О.

торная динамика. Отмечена низкая лабораторная активность миозита: КФК 152 и 30 ед./л.

Учитывая прогрессирующие сосудистые нарушения, дигитальную ишемию, формирование некрозов пальцев, что было расценено как недостаточная эффективность проводимой терапии, принято решение о старте терапии внутривенным иммуноглобулином в суммарной дозе 90 г в течение 3 последовательных дней 1 раз в месяц. На фоне дан-

ной терапии отмечалась постепенная положительная динамика в отношении сосудистых нарушений в виде уменьшения выраженности явлений дигитальной ишемии, замещения зоны некрозов участками регенерированной кожи.

В сентябре 2017 г. у пациентки появляется боль в спине, по ходу позвоночника в грудном и поясничном отделах. 08.10.2017 г. проведено компьютерную томографию (КТ) грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявлены множественные компрессионные переломы Th_{IX}, Th_{XII}, L_I, L_{II}. К сожалению, назначенная терапия сопровождения комбинированными препаратами кальция и витамином D не смогла профилактировать развитие тяжелого ГК-индуцированного остеопороза и его осложнений. На основании этих данных и после получения результатов рентгеновской остеоденситометрии, подтвердившей наличие остеопении (total Z-score=-1,8SD), была проведена коррекция антиостеопоротической терапии, добавлена золедроновая кислота 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год.

Через 8 мес терапии внутривенным иммуноглобулином мы достигли стойкой положительной динамики в течении заболевания (рис. 4а, б), что позволило в дальнейшем постепенно минимизировать дозу пероральных ГК до 5 мг преднизолона в сутки. В июле 2018 г. — прекращение сеансов пульс-терапии и снижение дозы внутривенного иммуноглобулина до минимальной поддерживающей 10 г в месяц (с учетом материальных возможностей пациентки). Таким образом, к концу 2018 г. пациентка принимала 5 мг преднизолона ежедневно, илопрост ежемесячно, доксазозин 2 мг 2 раза в сутки, силденафил по 25 мг 2 раза в сутки, розувастатин 10 мг 1 раз в сутки; клопидогрел 75 мг/сут, комбинированный препарат кальция и витамина D, золедроновую кислоту 5 г 1 раз в год. В объективном статусе не отмечалось каких-либо патологических отклонений со стороны суставов, легких, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде восстановления участков здоровых тканей в области кистей и пяточной области. Миозитспецифические ферменты стойко удерживались в пределах лабораторной нормы, клиническая и лабораторная активность не отмечалась. Состояние было расценено как ремиссия.

Однако в ноябре 2018 г., при очередной амбулаторной консультации пациентки, она сообщила о своей беременности в сроке 4–5 нед. С больной была проведена беседа о возможных серьезных рисках и осложнениях, возможном отрицательном влиянии гормональных изменений на течение основного заболевания. Консилиарно было принято решение о прерывании беременности по медицинским показаниям, учитывая недавний прием цитостатических препаратов (перерыв после завершения терапии циклофосфаном около 3 мес), компрессионные переломы позвонков на фоне остеопороза, значительные сосудистые нарушения, а также факт дебюта заболевания в послеродовой период. В декабре 2018 г. беременность была прервана.



Рис. 4. Положительные изменения в динамике течения окклюзионной васкулопатии, тяжелого феномена Рейно и дигитальных некрозов на фоне АСС у пациентки О. (а, б) (декабрь 2018 г.)

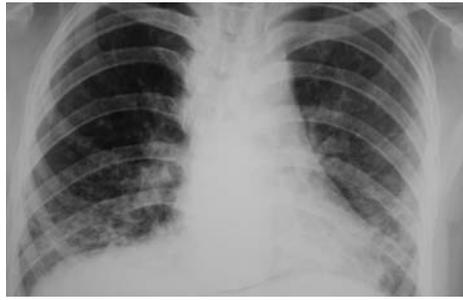
В январе 2019 г. состояние пациентки значительно ухудшилось: появилась нарастающая одышка, сухой кашель, ощущение нехватки воздуха, выраженная слабость, артралгия, повышение КФК до 567 ед./л. При КТ органов грудной клетки 31.01.2019 г. в паренхиме легких с обеих сторон, преимущественно в средней и нижней долях справа, в язычковом сегменте и нижней доле слева, определяются множественные, местами сливающиеся очаги и фокусы инфильтрации легочной ткани от 3 до 45 мм в диаметре без четких контуров. В субплевральных отделах легких единичные очаги поствоспалительного фиброза от 3 до 5 мм в диаметре. Легочной рисунок усилен, обогащен. Субсегментарные бронхи уплотнены. Сохраняется диффузный остеопороз со снижением высоты в передних отделах на $\frac{1}{4}$ тела Th_x , на $\frac{1}{2}$ тел Th_{VIII} , L_{III} , до $\frac{3}{4}$ тел Th_{XI} , Th_{XII} , L_I , L_{II} . Костных деструктивных изменений на исследованных уровнях не выявлено. В сравнении с КТ от 05.10.2018 г. отмечается появление инфильтративных изменений в паренхиме легких. Изменения в грудном и поясничных отделах позвоночника без динамики. Заключение: КТ-признаки двусторонней пневмонии, хроническое обструктивное заболевание легких, спондилопатии (дисгормональной) с компрессией тела Th_x первой степени,

тел Th_{VIII} , L_{III} второй степени, тел Th_{XI} , Th_{XII} , L_I , L_{II} третьей степени.

Пациентка была госпитализирована в стационар, где после проведения курса антибактериальной терапии синтетическими пенициллинами, респираторными фторхинолонами, цефалоспорином III поколения, а также на фоне продолжающейся терапии внутривенным иммуноглобулином не отмечалось положительной динамики ни в клинических, ни в рентгенологических проявлениях. Наоборот, клинические и рентгенологические симптомы со стороны легких усиливались. Так, на КТ органов грудной клетки от 11.02.2019 г. отмечалось усиление легочного рисунка и инфильтративных изменений в легких. В марте больной возобновляются ежемесячные курсы комбинированной пульс-терапии метилпреднизолоном 500 мг и циклофосфаном 750 мг, повышена доза перорального преднизолона до 40 мг/сут с небольшой положительной динамикой. Однако в мае 2019 г. состояние больной ухудшается, нарастает одышка в покое, при разговоре. Больная повторно консервативно осматривается. На основании данных клиники, анамнеза, инструментальных изменений, отсутствия динамики на фоне антибактериальной, комбинированной пульс-терапии, терапии внутривенным иммуноглобулином принято решение о начале терапии ритуксимабом в дозе 1000 мг внутривенно капельно в течение 1 мес дважды с промежутком в 2 нед. С учетом материальных трудностей пациентки и необходимости самостоятельного приобретения препаратов данная терапия была начата в июне 2019 г. Ритуксимаб доказал свою эффективность при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах [19] и волчаночном нефрите [6]. Обоснованием для применения ритуксимаба при ДМ и АСС явились данные литературы, описание клинических случаев, когортные, ретроспективные и рандомизированные исследования [11, 14, 15, 17], а также референтность пациентки к предыдущим вариантам лечения, в том числе к высокодозовой ГК-терапии. В клинических исследованиях были отмечены высокий уровень ответа на ритуксимаб, который составил 75–82%, и увеличение среднего времени без симптомов до 19 мес [17]. Ритуксимаб обычно хорошо переносился всеми пациентами, без серьезных побочных эффектов. Большинство зарегистрированных побочных эффектов были в основном инфекциями, в частности инфекциями дыхательных путей.

До начала терапии 25.06.2019 г. больной была проведена рентгенограмма органов грудной клетки. Отмечается на фоне обогащения легочного рисунка в средних, нижних легочных полях с обеих сторон наличие участков инфильтрации легочной ткани сливного характера.

01.07.2019 г. была проведена первая инфузия 1000 мг ритуксимаба внутривенно капельно, через 1 сут после введения отмечена отчетливая положительная динамика в виде значительного уменьшения одышки, уменьшения мраморности кожи, улучшение общего самочувствия и намечающаяся положительная рентгенологическая динамика (рис. 5а, б).



а



б

Рис. 5. Рентгенограммы органов грудной клетки после первого сеанса терапии ритуксимабом (а, б) (июль 2019 г.)

Через 2 нед проведена следующая инфузия ритуксимаба. В лабораторных показателях отмечают положительные сдвиги: СОЭ — 15 мм/ч, незначительна анемия (гемоглобин 115 г/л), С-реактивный белок — 0,74 мг/л, КФК — 164 ед./л (норма 26–192 ед./л). Клинически: значительное уменьшение одышки, отсутствие одышки в покое и при средней физической нагрузке, уменьшение мышечной и общей слабости, общее улучшение самочувствия.

Анализируя данный клинический случай, необходимо акцентировать внимание на следующих аспектах.

Во-первых, мы впервые в своей клинической практике столкнулись с очень редким проявлением АСС — окклюзионной васкулопатией с развитием критической дигитальной ишемии с быстрым формированием некрозов кончиков пальцев, а также поражением пятки в дебюте заболевания. В доступной медицинской литературе нам удалось найти описание только двух подобных клинических случаев [8, 9]. Они свидетельствуют о крайне редком подобном проявлении

АСС. Однако именно наличие анти-Jo1 обуславливает ассоциацию ПМ с васкулитом, что вызывает выраженную сосудистую недостаточность [9].

Во-вторых, отсутствие классической манифестации в виде мышечного синдрома привело к тому, что диагноз ДМ и его особый фенотипический вариант — АСС не были заподозрены на начальном этапе. Явления гелиотропного отека и эритематозных высыпаний на туловище были расценены как проявления аллергии, и больная длительное время лечилась у аллерголога. Дебют заболевания сочетал кожный синдром, поражение легких, незначительно выраженный мышечный и общеинтоксикационный синдромы. Явления васкулопатии присоединились позже, однако впоследствии стали доминировать в клинической картине. Манифестация болезни в виде пневмонии в данной ситуации явилась признаком ИБЛ, что также подтверждается данными литературы о высокой сочетаемости ИБЛ с наличием антисинтеазных антител [4].

В-третьих, на данном примере мы убедились в целесообразности и эффективности применения внутривенного иммуноглобулина при тяжелой окклюзионной васкулопатии. Нам удалось достичь обратного развития сухих некрозов, восстановления жизнеспособных тканей и купирования явлений дигитальной ишемии.

В-четвертых, мы убедились в необходимости раннего агрессивного антиостеопоротического лечения даже у пациентов молодого возраста с изначально нормальными показателями минеральной плотности кости при терапии ГК в высоких дозах. В нашем случае у пациентки молодого возраста применение пульс-терапии и перорального преднизолона в высоких дозах, несмотря на регулярный прием комбинированных препаратов кальция и витамина D, все же привело к развитию компрессионных переломов позвоночника и вызвало необходимость дополнительного применения бисфосфонатов.

В-пятых, физиологические изменения, связанные с женскими половыми гормонами, могут отрицательно влиять на основное системное заболевание соединительной ткани. Вопрос о беременности при данной патологии должен решаться строго индивидуально и только после достижения стойкой клинико-лабораторной и инструментальной ремиссии. Она должна быть планируемой, а подход к ее сохранению взвешенным и оправданным после оценки всех возможных рисков для здоровья. В нашем случае именно гормональные изменения, связанные с беременностью и ее прерыванием, стали пусковым механизмом реактивации агрессивного аутоиммунного процесса с точкой приложения на легкие.

В-шестых, мы получили положительный результат применения ритуксимаба как «терапии отчаяния» в ситуации, когда все возможные методы лечения не показали своей эффективности. Согласно существующим рекомендациям и проведенным исследованиям ритуксимаб следует всегда рассматривать при рефрактерных формах ДП/ПМ.

Таким образом, данный клинический случай представляет интерес своим ретроспективным наблюдением

нием в течение трех лет полиморфизма АСС как наиболее тяжелого подтипа ПМ/ДМ, и представляет наибольший интерес не только для ревматологов, но и для врачей смежных специальностей (пульмонологов, аллергологов, сосудистых хирургов). Это связано как с трудностями ранней диагностики болезни, так и резистентностью (или недостаточной эффективностью) к терапии ГК с иммуносупрессивной терапией, в данном случае с метотрексатом, циклофосфаном, внутривенным иммуноглобулином, позволявшей на каком-то этапе купировать патологический процесс или замедлить его прогрессирование, однако в последующем оказавшейся абсолютно неэффективной при смещении акцентов и точек приложения аутоиммунного процесса. Обсуждение подобных редких клинических случаев необходимо для поиска путей преодоления трудностей курации таких больных, часто резистентных к общепринятой терапии ПМ/ДМ.

Авторы высказывают слова благодарности заведующей отделом комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины» доктору медицинских наук А. С. Исаевой за предоставление данных о пациентке во время проведения терапии ритуксимабом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антелава О.А., Насонов Е.Л. (2013) Фенотипические особенности и клиническая неоднородность антисинтетазного синдрома. *Соврем. ревматология*, 3: 41–46.
2. Антелава О.А., Тарасова Г.М., Мажина Е.Г. и др. (2009) Антисинтетазный синдром – наиболее тяжелый подтип полимиозита/дерматомиозита (описание случаев). *Соврем. ревматология*, 4: 54–58.
3. Головач И.Ю., Чипко Т.М., Корбут Н.Н. (2017) Феномен Рейно и дигитальные язвы при системной склеродермии: вопросы патофизиологии и менеджмента на современном этапе. *Укр. ревматол. журн.*, 70(4): 15–23.
4. Сиренко Ю.М., Проценко Г.О., Бойчук Н.С. (2014) Антисинтетазный синдром: особенности диагностики та лікування. *Укр. ревматол. журн.*, 56(2): 85–88.
5. Триполка С.А., Головач И.Ю. (2017) Развитие критической дигитальной ишемии у пациентки с дерматомиозитом и антисинтетазным синдромом: клинический случай. *Укр. ревматол. журн.*, 69(3): 45–50.
6. Arce-Salinas C.A., Rodriguez-Garcia F., Gomez-Vargas J.I. (2012) Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol. Int.*, 32: 1245–1249.
7. Chan J.E., Palakodeti S., Koster M.J. (2017) Acute digital ischemia: A rare presentation of antisynthetase syndrome. *Eur. J. Rheumatol.*, 4(1): 63–65.
8. Disdier P., Bolla G., Harle J.R. et al. (1994) Digital necrosis closing antisynthetase syndrome. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 121: 493–495.
9. Hughes M., Ong V.H., Anderson M.E. et al. (2015) Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 54: 2015–2024.
10. Katzap E., Barilla-LaBarca M.L., Marder G. (2011) Review antisynthetase syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 13: 175–181.
11. Kuye I.O., Smith G.P. (2017) The Use of Rituximab in the Management of Refractory Dermatomyositis. *J. Drugs Dermatol.*, 16(2): 162–166.
12. Laugharne M.J., Wood J.J., Mitchell D.C., Glover S.C. (2007) Arterial Occlusion from Anti-Jo1 Antibody-associated Autoimmune Myositis: Arteritis not Compartment Syndrome. *EJVES Extra*, 13: 23–25.
13. Marie I., Josse S., Decaux O. et al. (2013) Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur. J. Intern. Med.*, 24: 474–479.
14. Noss E.H., Hausner-Sypek D.L., Weinblatt M.E. (2006) Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis, 33(5): 1021–1026.
15. Oddis C.V., Reed A.M., Aggarwal R. et al. (2013). Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.*, 65(2): 314–324.
16. Rigolet A., Musset L., Dubourg O. et al. (2012) Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)*, 91: 95–102.
17. Rios Fernandez R., Callejas Rubio J.L., Sanchez Cano D. et al. (2009) Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27(6): 1009–1016.
18. Solomon J., Swigris J., Brown K. (2011) Myositis-related interstitial lung disease and antysyn-thetase syndrome. *J. Bras Rheumatol.*, 37: 100–109.
19. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 363: 221–232.
20. Targoff I.N. (2008) Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 10: 333–40.
21. Theilacker L.R., Brandão F., Goular F.V. et al. (2015) Antisynthetase Syndrome: two case reports and literature review. *Rev. Bras. Reumatol.*, 55(2): 177–180.

РЕТРОСПЕКТИВНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТКИ З ДЕРМАТОМІОЗИТОМ ТА АНТИСИНТЕТАЗНИМ СИНДРОМОМ: ПОЛІМОРФІЗМ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ПОШУК МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

С.А. Триполка, І.Ю. Головач

Резюме. Представлено опис клінічного випадку трирічного спостереження антисинтетазного синдрому у пацієнтки молодого віку, що клінічно проявився домінуючими у клінічній картині тяжким феноменом Рейно, розвитком оклюзійної васкулопатії, критичної дигітальної ішемії, інтерстиціальною хворобою легень. Захворювання дебютувало шкірним симптомокомплексом (геліотропна еритема, еритематозні висипання на шкірі) та лихоманкою, згодом приєднався суглобовий синдром, біль у м'язах, діагностовано ураження легень (пульмоніт і інфільтрати). При імунологічному тестуванні виявлено антитіла до гістидил-тРНК-синтетази (анти-Jo-1). На підставі цього симптомокомплексу пацієнтці було встановлено діагноз «антисинтетазний синдром». Через 3 міс після появи перших шкірних симптомів розвинулася тяжка васкулопатія з розвитком критичної дигітальної ішемії пальців рук, пізніше ділянки лівої п'яти. Застосування комбінованої пульс-терапії циклофосфаном і метилпреднізолоном, лікування внутрішньовенним імуноглобуліном дозволило знизити активність дерматомиозиту, клінічні та лабораторні прояви міозиту, ураження легень, зупинити прогресування васкулопатії та досягти клінічної ремісії. Однак після переривання непланованої вагітності у пацієнтки знову відзначався спалах активності захворювання з акцентом на ураження легень. З огляду на відсутність ефекту від антибактеріальної, комбінованої пульс-терапії, терапії внутрішньовенним імуноглобуліном було прийнято рі-

шення про застосування ритуксимабу, на тлі якого вдалося досягти стабілізації стану пацієнтки.

Ключові слова: дерматомиозит, антисинтетазний синдром, анти-Jo-1-антитіла, критична дигітальна ішемія, васкулопатія, пульмоніт, лікування, ритуксимаб, клінічний випадок.

RETROSPECTIVE OBSERVATION OF A PATIENT WITH DERMATOMYOSITIS AND ANTISYNTHEASE SYNDROME: POLYMORPHISM OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND SEARCH OF TREATMENT METHODS

S.A. Trypilka, I.Yu. Golovach

Summary. A description of the clinical case of a three-year observation of the antisynthetase syndrome in a young patient is presented, which was clinically manifested by Raynaud's phenomenon dominant clinical picture, the development of occlusive vasculopathy, critical digital ischemia, and interstitial lung disease. The disease debuted with a skin lesion (heliotrope erythema, erythema rash on the skin) and fever, later joined the joint syndrome, muscles pain, diagnosed lung damage (pneumonitis and pulmonary infiltrates). Immunological testing revealed antibodies to histidyl-tRNA synthetase (anti-Jo-1). The patient was exposed to an antisynthetase syndrome based on this symptom complex.

Three months after the appearance of the first skin symptoms, severe vasculopathy developed with the development of critical digital ischemia of the fingers, later the area of the left heel. The use of combined pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone, treatment with intravenous immunoglobulin allowed to reduce the activity of dermatomyositis, clinical and laboratory appearance of myositis, lung damage, stop the progression of vasculopathy and achieve clinical remission. However, after the termination of an unplanned pregnancy, the patient again had an outbreak of disease activity with an emphasis on lung damage. Given the lack of effect of antibacterial, combined pulse therapy, therapy with intravenous immunoglobulin, it was decided to use rituximab, against which it was possible to achieve stabilization of the patient's condition.

Key words: dermatomyositis, antisynthetase syndrome, anti-Jo-1 antibodies, critical digital ischemia, vasculopathy, pulmonitis, treatment, rituximab, clinical case.

Адрес для переписки:

Триполка Светлана Анатольевна
61058, Харьков, просп. Независимости, 13
Коммунальное некоммерческое предприятие
Харьковского областного совета
«Областная клиническая больница»
E-mail: svtripolka@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Как соблюдение растительной диеты может помочь людям с ревматоидным артритом?

По материалам www.medicalnewstoday.com

Многие последние исследования подчеркивают пользу, которую может принести растительная диета для здоровья человека. Особого внимания заслуживает новый обзор, который объясняет, почему растительная диета полезна для людей с ревматоидным артритом.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ревматоидный артрит — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое вызывает боль и тугоподвижность суставов. Распространенность данной патологии среди населения мира составляет 0,3–1%.

Состояние при ревматоидном артрите может быть настолько изнуряющим, что люди теряют способность работать полный рабочий день. Чтобы помочь таким больным и снизить вероятность инвалидизации, врачи назначают пациентам ряд лекарственных средств и предлагают скорректировать образ жизни. Обычно речь идет о повышении физической активности и уменьшении массы тела.

В обзоре, проведенном специалистами Комитета врачей по ответственной медицине (Physicians Committee for Responsible Medicine), США, рассматривается недавнее исследование о влиянии растительной диеты на биологические механизмы, ко-

торые играют значительную роль в развитии ревматоидного артрита. Ученые пришли к выводу, что соблюдение растительной диеты помогает уменьшить выраженность симптомов ревматоидного артрита.

Одним из ключевых эффектов растительной диеты является снижение уровня воспаления. Диета с высоким содержанием продуктов животного происхождения и жира, наоборот, повышает уровень воспаления. Растительная диета также может помочь людям с ревматоидным артритом уменьшить массу тела. Авторы обзора утверждают, что вегетарианские и веганские диеты помогают людям более эффективно худеть, чем любые другие.

Наконец, исследователи сообщают, что растительный рацион благодаря высокому содержанию клетчатки способствует поддержанию здоровой кишечной среды. Исследователи считают необходимым в дальнейшем изучение преимуществ растительной диеты для людей с воспалительными аутоиммунными заболеваниями.

«Растительная диета, состоящая из фруктов, овощей, зерновых и бобовых, может быть чрезвычайно полезна для людей с ревматоидным артритом. Простое изменение меню способно уменьшить проявление многих болезненных симптомов данной патологии», — отмечает соавтор исследования доктор Хана Калеова (Hana Kahleova).