

Рупус – сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита как отдельный фенотип болезни (описание клинического случая)

Никишина Н.Ю., Асеева Е.А., Меснянкина А.А., Соловьев С.К.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Рупус (Rhipus) – редкое сочетание системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита, одной из характерных особенностей которого является развитие эрозивного полиартрита на фоне основных иммунологических признаков СКВ.

В статье представлено клиническое наблюдение, в котором у пациентки наряду с типичной иммунологической картиной СКВ выявлен эрозивный полиартрит с деформациями суставов кистей по типу «шеи лебедя», что потребовало назначение анти-В-клеточной терапии.

Ключевые слова: рупус; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; ритуксимаб.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Никишина НЮ, Асеева ЕА, Меснянкина АА, Соловьев СК. Рупус – сочетание системной красной волчанки и ревматоидного артрита как отдельный фенотип болезни (описание клинического случая). Современная ревматология. 2023;17(2):65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-65-71

Rhipus – a combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis as a separate disease phenotype (a clinical case)

Nikishina N. Yu., Aseeva E. A., Mesnyankina A. A., Soloviev S. K.

*V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Rhipus is a rare combination of systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis, one of the characteristic features of which is the development of erosive polyarthritis on the background of the main immunological signs of SLE.

The article presents a clinical observation in which, along with the typical immunological picture of SLE, the patient was diagnosed with erosive polyarthritis with “swan neck” type deformities of the hand joints, which required administration of anti-B-cell therapy.

Keywords: rhipus; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; rituximab.

Contact: Nina Yurievna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Nikishina NYu, Aseeva EA, Mesnyankina AA, Soloviev SK. Rhipus – a combination of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis as a separate disease phenotype (a clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):65–71. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-65-71

Сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента – нередкое явление, требующее особого подхода к курации с учетом характера прогноза и стратегии терапии [1–4].

В 1936 г. С.К. Friedberg и соавт. [5] впервые отметили, что при системной красной волчанке (СКВ) может развиваться полиартрит с вовлечением мелких и крупных суставов, схожий с таковым при ревматоидном артрите (РА). В 1950 г. G.W. Daugherty и А.Н. Vaggenstoss [6] предложили рассматривать артрит в качестве диагностического признака СКВ. Однако с течением времени у пациентов с СКВ не возникало эрозивных изменений суставов, а подвывихи обычно были обусловлены тендинитом и теносиновитом. В то же время ассоциированный с СКВ артрит расценивался как форма «злокачественного» РА либо как «псевдоревматоидная» форма СКВ [7]. В 1960 г. Е.С. Тооне и соавт. [8] сообщили о сочетании СКВ и РА у 15 пациентов. В 1971 г. Р.Н. Schur

впервые использовал термин «рупус» («Rhipus») для описания синдрома, при котором СКВ и РА сочетаются у одного пациента, причем чаще всего в таких случаях диагностируется РА [7, 8].

Распространенность рупуса варьируется от 0,01 до 9,7%, средний возраст начала заболевания – около 40 лет [9–12]. С каждым годом число описаний рупуса растет, однако критерии его диагностики все еще не определены. В литературе представлено несколько комбинаций клинических, иммунологических и рентгенологических признаков, позволяющих подтвердить диагноз рупуса. Чаще всего об этом синдроме можно говорить, если у пациента одновременно присутствуют критерии диагноза СКВ SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. или ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. и критерии РА ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [9, 10]. Однако некоторые авторы считают обязательным наличие суставных

эрозий [13], ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [13, 14], антинуклеарных антител (АНА), антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) или к экстрагируемому ядерному антигену Smith (анти-Sm) [13], что, безусловно, вызывает много дискусионных вопросов (табл. 1).

гибания в правом локтевом суставе, затем побеление и посинение кожи пальцев на холоде. По месту жительства проводилась локальная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и витаминами группы В внутрь с незначительным эффектом. В 2013 г. диагностирована замершая беременность (на сроке 10 нед), после которой раз-

Таблица 1. Критерии рупуса, по данным литературы
Table 1. Rhus criteria, according to the literature data

Источник	Число пациентов, n	Критерии рупуса
Н. Kondo и соавт., 2019 [15]	7	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
В.В. Yang и соавт., 2018 [16]	20	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
A.C. Lozada-Navarro и соавт., 2018 [13]	9	SLICC (2012) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА + эрозии + РФ или АЦЦП + АНА + анти-дсДНК или анти-Sm + поражение органов при СКВ
F. Danion и соавт., 2017 [17]	15	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
J. Li и соавт., 2014 [10]	56	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
C. Tanі и соавт., 2013 [9]	10	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
L. Andrade-Ortega и соавт., 2013 [18]	9	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
K. Ikeda и соавт., 2013 [19]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА
T. Piga и соавт., 2013 [20]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
O. Malaise и соавт., 2012 [21]	6	ACR (1997) для СКВ + ACR/EULAR (2010) для РА
E.P. Benavente и S.O. Paіra, 2011 [22]	4	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии + анти-дсДНК или анти-Sm
M.T. Chan и соавт., 2008 [23]	12	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
J.B. Martinez и соавт., 2007 [24]	5	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии
A. Fernandez и соавт., 2006 [25]	8	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
L.M. Amezcua-Guerra и соавт., 2006 [26]	7	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
T.S. Rodriguez-Reyna и D. Alarcon-Segovia, 2005 [27]	13	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА
J.A. Simun и соавт., 2002 [28]	22	ACR (1997) для СКВ + ACR (1987) для РА + эрозии + анти-дсДНК или анти-Sm
C.A. Brand и соавт., 1992 [29]	11	ACR для СКВ + ACR (1987) для РА
M.G. Cohen и J. Webb, 1987 [30]	11	ACR для СКВ + ACR для РА + наличие РА в качестве первого диагноза

Представляем клинический случай сочетания СКВ и РА.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 лет, поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в январе 2021 г. с жалобами на общую слабость, усиленное выпадение волос, эритематозные высыпания на лице, повышение температуры тела в вечернее время до 37 °С, боль в поясничном отделе позвоночника, мелких суставах стоп и правой кисти, в коленных суставах, левом тазобедренном суставе, утреннюю скованность в течение 3 ч, изменение цвета кожи пальцев кистей на холоде.

Из анамнеза известно, что в детском возрасте наблюдалась у дерматолога по поводу высыпаний на коже головы, обсуждался диагноз псориаза. В 2011 г. впервые появились нарушение раз-

вился полиартрит с поражением мелких суставов кистей и лучезапястных суставов. Ревматолог по месту жительства установил диагноз РА, был назначен метотрексат (МТ) внутримышечно 10 мг/нед. На фоне терапии отмечались повышение температуры тела до 40 °С, зуд кожи, что расценено как нежелательная реакция, и препарат отменен. Впервые начата терапия преднизолоном 10 мг/сут и НПВП per os. В 2016 г. выявлена тромбоцитопения (до 5·10⁹/л), и пациентка госпитализирована в гематологический стационар по месту жительства. По данным анализов (ноябрь 2016 г.): СРБ – 20,95 мг/л, скрининг на IgG-, IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG-, IgM-антитела к β₂-гликопротеину 1 (αβ₂-ГП₁) дал отрицательный результат, Hb – 98 г/л, л. – 6,5·10⁹/л, эр. – 3,47·10¹²/л, тр. – 7,0·10¹²/л, СОЭ – 33 мм/ч, ферритин – 185,20 мкг/л. Назначен метипред по 64 мг/сут с постепенным

снижением дозы до 8 мг/сут с положительным эффектом, количество тромбозов нормализовалось.

В 2017 г. — перелом шейки бедра справа, остеосинтез. Обращалась к ревматологу по месту жительства, диагноз прежний, в качестве базисного препарата назначен сульфасалазин 1000 мг/сут, что спровоцировало появление гиперемии кожных покровов, затруднение дыхания. Препарат заменен на лефлуномид 20 мг/сут, однако и он через несколько дней способствовал развитию нежелательных явлений (отек Квинке, повышение температуры тела). В анализах (ноябрь 2017 г.) АЦЦП не обнаружены, тест на волчаночный антикоагулянт слабоположительный. Повторно обратилась к ревматологу, обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ), диагноз пересмотрен в пользу СКВ, рекомендован метипред по 8 мг/сут, который принимала с незначительным эффектом. С лета 2020 г. на фоне лечения метипредом в дозе 8 мг/сут отмечались усиление боли в мелких суставах кистей, позвоночнике, онемение кончика языка, верхней и нижней губы, увеличение слабости, утомляемость. При обследовании (октябрь 2020 г.): АНФ Hep2 — 1:10 240, гомогенный тип свечения, $\alpha\beta_2$ -ГП1 не обнаружены, анти-Sm — 2+, антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) — 3+, анти-дсДНК >200 МЕ/мл (норма — 0–20 МЕ/мл), антитела к нуклеосомам — 3+.

В январе 2021 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Нащоковой с диагнозом: СКВ неуточненная, хронического течения, активность высокая (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K, SLEDAI-2K — 15), синдром Рейно, полиартрит, гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), АНФ +, анти-дсДНК +.

При поступлении общее состояние удовлетворительное; нормостеническая конституция. Телосложение правильное, рост — 157 см, масса тела — 52 кг, индекс массы тела — 21,10, температура тела — 36,6 °С. На лице эритематозные высыпания, отмечались двухфазный синдром Рейно, ладонные капилляриты. Выраженный сосудистый рисунок на коже нижних конечностей по типу ливедо-васкулита. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Припухлость и болезненность левого коленного сустава, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, лучезапястных суставов, болезненность при пальпации и ограничение движений в плечевых суставах. Число болезненных суставов (ЧБС) — 22, число припухших суставов (ЧПС) — 9, боль во визуальной аналоговой шкале — 80 мм. Деформация суставов кистей по типу «шеи лебедя», вальгусная деформация I плюснефаланговых суставов обеих стоп (рис. 1, а–г), резко положительный симптом «сжатия стоп» с обеих сторон. По внутренним органам без особенностей.

При обследовании: Hb — 92 г/л, л. — $2,0 \cdot 10^9$ /л, эр. — $3,21 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит — 28,6%, тр. — $116 \cdot 10^9$ /л, СОЭ (по Вестергергену) — 88,0 мм/ч, общий белок — 74,6 г/л, γ -глобулины —

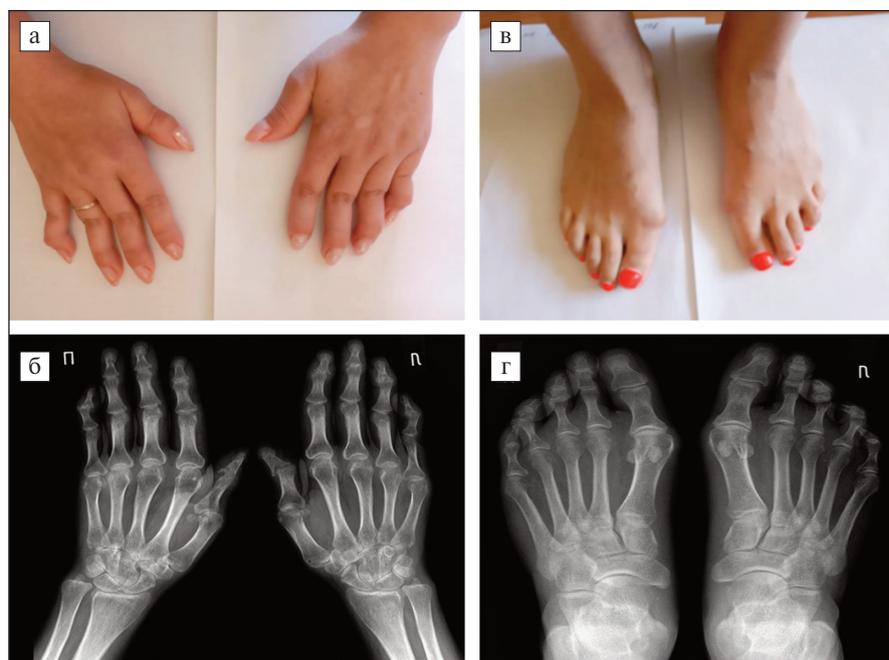


Рис. 1. Пациентка П., 34 лет: а — деформация суставов кистей по типу «шеи лебедя»; б — рентгенография кистей в прямой проекции; в — вальгусная деформация I плюснефаланговых суставов; г — рентгенография стоп в прямой проекции (здесь и на рис. 2: представлены рентгенограммы из коллекции авторов)

Fig. 1. Patient P., 34 years old: а — “swan neck” type deformity of the hand joints; б — X-ray of the hands in direct projection; в — valgus deformity of the first metatarsophalangeal joints; г — radiography of the feet in direct projection (here and in Fig. 2, radiographs from the authors collection are presented)

24,10%, СРБ — 37,5 мг/л, РФ <9,4 МЕ/мл, АЦЦП — 27,1 Ед/мл, IgG-аКЛ — 5,9 GPL, IgM-аКЛ — 2,0 MPL, IgG- $\alpha\beta_2$ -ГП1 — 4,4 Ед/мл, IgM- $\alpha\beta_2$ -ГП1 — 1,9 Ед/мл, прямая проба Кумбса +/-, АНФ Hep2 — 1/2560 h+sp, анти-дсДНК >200,0 МЕ/мл, IgG — 19,0 г/л, IgM — 1,31 г/л, IgA — 6,16 г/л, компоненты комплемента: C3 — 0,745 г/л, C4 — 0,05 г/л, антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 3,0 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) — 5,4 Ед/мл, анти-Sm — 46,5 Ед/мл, антицентромерные антитела — 2,7 Ед/мл, анти-РНП70 >200,0 Ед/мл, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и криоглобулины в пределах нормы. Общий анализ мочи: белок — 0,3 г/л, лейкоциты — 7–8 в поле зрения (п/з), эпителий плоский — 1–2 в п/з, гиалиновые цилиндры — 2 в п/з. Суточная моча: белок — 0,3 г/сут.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, число сердечных сокращений — 82 в минуту, нормальная электрическая ось сердца. Преобладание потенциалов левого желудочка. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка.

Компьютерная томография органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Трахея, главные, долевы и сегментарные бронхи проходимы. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены, обычной плотности и структуры. Свободная жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определяется. Кости без деструктивных нарушений, дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

Капилляроскопия: синдром Рейно.

УЗИ слюнных желез: лимфатические узлы в околоушных слюнных железах. Диффузно неоднородная структура, признаки синдрома Шегрена. УЗИ органов брюшной полости и почек: диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря. Гемангиомы в правой доле печени.

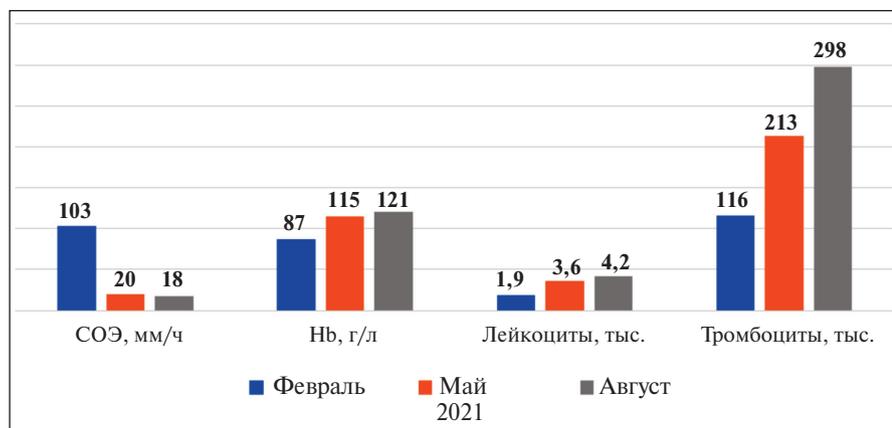


Рис. 2. Динамика показателей общего анализа крови у пациентки П. на фоне терапии
Fig. 2. Dynamics of CBC test parameters in patient P. during therapy

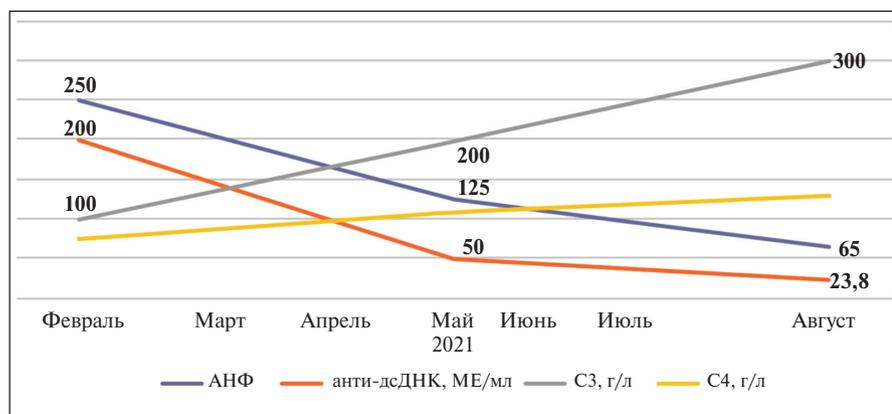


Рис. 3. Динамика показателей иммунологической активности СКВ у пациентки П. на фоне терапии
Fig. 3. Dynamics of indicators of immunological activity of SLE in patient P. during therapy

Денситометрия: Z-критерий в L_{I-IV} – 2,8, в шейке левого бедра – 2,0. Заключение: показатели минеральной плотности костной ткани в L_{I-IV} и шейке левого бедра соответствуют остеопении.

Контрастная рентгенография слюнной железы и протоков (сиалография): начальные проявления паренхиматозного сиалоаденита.

Рентгенография кистей и стоп: остеопороз, более выраженный в околосуставных отделах, немногочисленные кистовидные просветления костной ткани, эрозии ряда смежных суставных поверхностей, преимущественно межфаланговых суставов кистей, внутрисуставной остеолиз в области межфаланговых суставов I пальцев кистей, подвывихи ряда пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, большие I и V пальцев кистей, вальгусная девиация I плюснефаланговых суставов; щели суставов значительно сужены, остеофиты на краях суставных поверхностей дистальных межфаланговых суставов кистей. Заключение: признаки хронического эрозивного артрита III стадии (см. рис. 1, а–з).

Консультирована офтальмологом, выявлена заднекапсулярная катаракта.

В соответствии с классификационными критериями РА ACR/EULAR (2010) и СКВ SLICC (2012) диагностированы: РА серонегативный (M05.3), поздняя клиническая стадия, средняя

активность (DAS28 – 5,01), с системными проявлениями (синдром Шегрена), эрозивный, рентгенологическая стадия III, АЦЦП+, функциональный класс II и СКВ (M32.1), активность – III (SLEDAI-2K – 15 баллов, индекс повреждения SLICC – 3 балла), с поражением суставов (полиартрит), сосудов (синдром Рейно, ладонно-подошвенные капилляриты, ливедо-вакулит), гематологическими (Кумбс-положительная анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и иммунологическими (анти-дсДНК+, анти-St+, анти-RNP70+, АНФ+) нарушениями. Миопия средней степени (H52.1), ангиопатия сетчатки обоих глаз, заднекапсулярная катаракта

Учитывая высокую активность как РА, так и СКВ, неэффективность ранее проводимой терапии (MT, сульфасалазин, лефлуномид), молодой возраст пациентки, необратимые повреждения органов (остеопения, перелом шейки бедра в анамнезе, осложненная заднекапсулярная катаракта, деформирующий полиартрит с нарушением функции кистей), рекомендовано добавить к терапии метипредом 8 мг/сут генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) – ритуксимаб (РТМ) 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, с последующим назначением микофенолата мофетила 1000 мг/сут, гидроксихлорохина 200 мг/сут, что способствовало значительному улучшению общего состояния и уменьшению выраженности суставного синдрома.

Динамическое обследование после 3 и 6 мес терапии позволило подтвердить положительный клинико-лабораторный эффект (рис. 2, 3): боль – 10 мм, ЧБС – 2, ЧПС – 0. После 6 мес терапии ревматологом по месту жительства доза метипреда уменьшена до 4 мг/сут, обострения заболевания не наблюдались. Таким образом, проводимая терапия позволила снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) и добиться ремиссии заболевания.

Обсуждение. По данным А. Fernandez и соавт. [25], признаки РА и СКВ при рупусе редко проявляются или диагностируются одновременно. Практически у 2/3 пациентов в дебюте заболевания наблюдается ревматоидоподобный полиартрит. Отмечался более молодой возраст пациентов, у которых заболевание дебютирует клинической картиной РА [9, 10, 12, 14].

J. Li и соавт. [10] проанализировали данные 56 пациентов с диагнозом рупуса, среди которых 84% составляли женщины со средним возрастом дебюта заболевания 35 лет, тогда как средний возраст верификации диагноза был 45 лет. Интересно, что в 66% случаев первым признаком являлся ревматоидоподобный полиартрит, в связи с чем устанавливался диагноз РА [26]. Распространенность рупуса у пациентов с СКВ варьируется от 0,09% [28] до 9,7% [10]. В двух самых последних и крупных исследованиях она составила 1,3% [17] и 1,4% [14].

Причины таких расхождений заключаются в неоднородности критериев включения и подходов к диагностике эрозий, что может приводить к гиподиагностике рупуса у пациентов с РА и СКВ. Максимальная распространенность рупуса (9,7%) была обнаружена в проспективной когорте из 103 пациентов с СКВ, которые прошли систематический скрининг эрозий с помощью УЗИ и магнитно-резонансной томографии кисти и запястья. Таким образом, более низкая частота рупуса в ретроспективных когортах пациентов с СКВ, которым не проводили полного инструментального обследования, может быть следствием гиподиагностики [9]. Ревматоидоподобный артрит является основным диагностическим признаком рупуса, который необходимо дифференцировать от доброкачественно протекающего неэрозивного артрита и синдрома Жаку [7, 31–33]. L. Antonini и соавт. [11] представили наиболее часто встречающиеся при рупусе клинические проявления (табл. 2).

Наиболее частыми признаками СКВ у пациентов с рупусом являются гематологические нарушения [12], изменения кожи и слизистых оболочек, поражение почек и серозит, а самыми распространенными вариантами кожных проявлений — скуловая сыпь, фотосенсибилизация и алопеция, в то время как дискоидная сыпь регистрируется редко [10]. У нашей пациентки первым признаком заболевания был ревматоидоподобный полиартрит, через 5 лет присоединились гематологические нарушения в виде глубокой тромбоцитопении.

Поражение почек — нередкое проявление рупуса. Так, у 24 пациентов с рупусом при патоморфологическом исследовании биоптата почек были выявлены разные классы волчаночного нефрита (ВН) по критериям ISN/RPS (International Society of Nephrology / Renal Pathology Society) 2003 г.: преимущественно IV (45,8%; n=11) и II классы (25%; n=6), в то время как III и V классы встречались реже (по 12,5% каждый; n=3) [9, 12, 13, 15, 18, 24, 28, 33]. У нашей пациентки не выявлено критериальных признаков ВН, однако при госпитализации был обнаружен мочевого синдром.

При рупусе, хотя и редко, но возможно поражение периферической нервной системы. J.A. Simon и соавт. [28] наблюдали 3 пациентов с поперечным миелитом и 2 с множественным мононевритом, опубликованы также данные о развитии энцефалопатии и судорожного синдрома [25, 27].

В 2014 г. J. Li и соавт. [10] описали 10 пациентов с рупусом и интерстициальным поражением легких. S. Zaman и соавт. [34] сообщили о сочетании рупуса с эндокардитом Либмана—Сакса и инфарктом головного мозга. Синдром Рейно и васкулит встречаются нередко, но протекают доброкачественно, без развития тяжелых осложнений. Так, у нашей пациентки отмечены синдром Рейно и ливедо-васкулит [10, 22, 25, 27, 30].

Лечение рупуса основывается на комплексном применении ГК, цитостатической терапии, гидроксихлорохина, возможно присоединение ГИБП. ГК назначают в дозах от 6,5 до 15 мг/сут в пересчете на преднизолон [9, 17, 18, 28], по мнению ряда авторов, при рупусе требуются более низкие дозы ГК, чем при СКВ [10]. В/в введение метилпреднизолона используется у пациентов с рупусом реже, чем у больных СКВ [10]. Наиболее часто назначаемым цитостатическим препаратом является МТ, реже применяются азатиоприн и лефлуномид [9, 17, 18, 28]. Обязательно проводится терапия гидроксихлорохином, поскольку он эффективен и при СКВ, и при РА [9, 17, 18]. При поражении жизненно важных

Таблица 2. Клинические проявления рупуса (n=287) [11]
Table 2. Clinical manifestations of Rhupus (n=287) [11]

Признак	Частота, % (наличие признака / число обследованных)
Полиартрит	88,2 (225/255)
Симметричный артрит	87 (206/237)
Эрозии	90 (251/278)
Ревматоидные узелки	16 (43/262)
Поражение кожи	41 (118/287)
Язвы слизистых оболочек	23 (65/287)
Фотосенсибилизация	30 (87/287)
Алопеция	17 (47/271)
Синдром Рейно	9 (25/271)
Серозит	26 (74/287)
Нейропсихические нарушения	5 (14/287)
Поражение почек	35 (100/287)
Поражение легких	6 (16/287)
Гематологические нарушения	70 (202/287)
Васкулит	4 (12/287)

органов, особенно почек, целесообразно использование циклофосамида, микофенолата мофетила и циклоспорина [10, 17, 18, 20, 24, 33, 35–37]. В нескольких исследованиях продемонстрировано успешное лечение ГИБП — ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [16, 17], абатацептом [19] и РТМ [18, 20]. Назначались также тоцилизумаб [38], барицитиниб [15] и белимумаб [39]. Следует отметить, что ингибиторы ФНО α , абатацепт, РТМ и тоцилизумаб разрешены к применению у пациентов с рупусом [40]. РТМ одобрен для терапии РА, в то же время он хорошо зарекомендовал себя при лечении СКВ в реальной клинической практике [41–44]. L. Andrade-Ortega и соавт. [18] в открытом исследовании оценивали эффективность терапии РТМ в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и иммунодепрессанты (кроме ГК) были отменены за месяц до начала исследования у 9 больных рупусом. Эффективность оценивалась через 6 мес. Отмечалось значимое снижение DAS28 (в среднем с 5,73 до 3,02; $p < 0,001$) и SLEDAI-2K (с 5 до 1,22; $p < 0,001$). Средняя доза преднизолона была уменьшена с 11,66 до 0,55 и 1,11 мг/сут через 12 и 24 мес соответственно. В другом исследовании 6 пациентам с рупусом, не получавшим БПВП, также вводился РТМ в дозе 1000 мг с интервалом 2 нед, а через 28 нед курс лечения повторялся. Через 12 мес наблюдалось значимое снижение DAS28 в среднем с 5,98 до 3,95 ($p < 0,01$) и SLEDAI-2K с 7,1 до 1,3; ($p < 0,01$), средняя доза ГК через 6 мес была уменьшена с 15,4 до 10,6 мг/сут ($p < 0,05$) [20]. L. Laccagnò и соавт. [45] сообщили о хорошем ответе по DAS28 и SLEDAI-2K у 2 из 3 рефрактерных к традиционным методам лечения пациентов с рупусом после назначения РТМ.

В анализируемом клиническом случае комбинированное применение микофенолата мофетила, гидроксихлорохина и РТМ было обусловлено высокой клинической и иммунологической активностью заболевания, а также наличием необратимых повреждений органов и непереносимостью многих препаратов

Заключение. Таким образом, наше клиническое наблюдение иллюстрирует отдельный фенотип СКВ в сочетании с ревматоидоподобным поражением суставов, имею-

щий отличный от других вариантов заболевания набор клинических и иммунологических маркеров. В реальной клинической практике следует учитывать, что аутоиммунные заболевания динамичны и могут эволюционировать. Поскольку эти заболевания часто дебютируют с полиартрита, необходимо помнить, что он может быть проявлением разных системных заболеваний и такие пациенты нуждаются в регулярном мониторинге для своевременного их выявления.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. 2015 May 6;2(1):e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084. eCollection 2015.
- Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):197-204. doi: 10.1080/03009740310003677.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):155-63. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
- Vannini A, Cheung K, Fusconi M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide positivity in non-rheumatoid arthritis disease samples: citrulline-dependent or not? *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):511-6. doi: 10.1136/ard.2006.058933. Epub 2006 Sep 19.
- Friedberg CK, Gross L, Kaufman W. Non-bacterial thrombotic endocarditis: associated with prolonged fever, arthritis, inflammation of serous membranes and widespread vascular lesions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1936;58(4):662-84. doi:10.1001/archinte.1936.00170140087006
- Daugherty GW, Baggenstoss AH. Syndrome characterized by glomerulonephritis and arthritis Libman-Sacks disease with predominantly renal involvement. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950 Jun;85(6):900-23. doi: 10.1001/archinte.1950.00230120009002.
- Fernandez A, Quintana G, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhusus. *Clin Rheumatol*. 2004 Dec;23(6):523-6. doi: 10.1007/s10067-004-0951-2.
- Toone EC, Irby R, Pierce EL. The L.E. cell in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 1960 Nov;240:599-608.
- Tani C, D'Aniello A, Sedie D, et al. Rhusus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):537-41. doi: 10.1016/j.autrev.2012.09.004. Epub 2012 Oct 11.
- Li J, Wu H, Huang X, et al. Clinical analysis of 56 patients with rhusus syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(10):e49. doi: 10.1097/MD.0000000000000049.
- Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, et al. Rhusus: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102612. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102612. Epub 2020 Jul 12.
- Liu T, Li G, Mu R, et al. Clinical and laboratory profiles of rhusus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus*. 2014 Aug;23(9):958-63. doi: 10.1177/0961203314526439. Epub 2014 Mar 7.
- Lozada-Navarro AC, Castillo-Martinez D, Moreno-Ramirez M, et al. An imbalance in the T-helper phenotypes displayed by senescent CD4(+)/CD28(null) T cells is associated with erosive arthritis (rhusus syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018 Nov;27(13):2155-2160. doi: 10.1177/0961203318793715. Epub 2018 Aug 15.
- Gomezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):227-31. doi: 10.1007/s10067-015-3127-3. Epub 2015 Nov 28.
- Kondo H, Watanabe R, Okazaki S, et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus is still rare in the biologic era: report of seven cases and literature review. *Mod Rheumatol*. 2020 Nov;30(6):1082-3. doi: 10.1080/14397595.2019.1682795. Epub 2019 Oct 30.
- Yang BB, Xiao H, Li XJ, Zheng M. Safety and efficacy of etanercept-methotrexate combination therapy in patients with rhusus: an observational study of nonglucocorticoid treatment for rheumatic diseases. *Discov Med*. 2018 Jan;25(135):14-20.
- Danion F, Sparsa L, Arnaud L, et al. Long-term efficacy and safety of antitumour necrosis factor alpha treatment in rhusus: an open-label study of 15 patients. *RMD Open*. 2017 Dec 29;3(2):e000555. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000555. eCollection 2017.
- Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Munoz-Lopez S, Rosales-Don Pablo VM. Efficacy and tolerability of rituximab in patients with rhusus. *Reumatol Clin*. 2013 Jul-Aug;9(4):201-5. doi: 10.1016/j.reuma.2012.10.010. Epub 2013 Feb 15.
- Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:697525. doi: 10.1155/2013/697525. Epub 2013 Nov 14.
- Piga M, Gabba A, Cauli A, et al. Rituximab treatment for 'rhusus syndrome': clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study. *Lupus*. 2013 May;22(6):624-8. doi: 10.1177/0961203313482741. Epub 2013 Apr 4.
- Malaise O, Halleux S, von Frenckell C, et al. Rhusus: when rheumatoid arthritis meets lupus. *Rev Med Liege*. 2012 Sep;67(9):475-84.
- Benavente EP, Paire SO. Rhusus: report of 4 cases. *Reumatol Clin*. 2011 Sep-Oct;7(5):333-5. doi: 10.1016/j.reuma.2010.12.006. Epub 2011 Mar 21.
- Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):77-83. Epub 2007 Dec 15.
- Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;25(1):47-53.
- Fernandez A, Quintana G, Rondon F, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhusus. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):164-7. doi: 10.1007/s10067-005-1149-y. Epub 2005 Jun 25.
- Amezcu-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhusus": a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R144. doi: 10.1186/ar2036.
- Rodriguez-Reyna TS, Alarcon-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):219-23. doi: 10.1080/08916930500050145.
- Simyn JA, Granados J, Cabiedes J, et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhusus'. *Lupus*. 2002;11(5):287-92. doi: 10.1191/0961203302lu1890a.

29. Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis.* 1992 Feb;51(2):173-6. doi: 10.1136/ard.51.2.173.
30. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis.* 1987 Nov;46(11):853-8. doi: 10.1136/ard.46.11.853.
31. Pipili C, Sfritzer A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2008 Nov;19(7):482-7. doi: 10.1016/j.ejim.2008.01.017. Epub 2008 Apr 1.
32. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: from pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):53-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.022. Epub 2017 Apr 4.
33. Seo SR, Lee SJ, Park DJ, et al. Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhus complicated by aplastic anemia: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):708-11. Epub 2011 Sep 1.
34. Zaman S, Rahim MA, Sayami LA, et al. Libman-sacks endocarditis in a bangladeshi patient suffering from rhus. *Trop Doct.* 2019 Oct;49(4):309-11. doi: 10.1177/0049475519854623. Epub 2019 Jun 10.
35. Piga M, Saba L, Gabba A, et al. Ultrasonographic assessment of bone erosions in the different subtypes of systemic lupus erythematosus arthritis: comparison with computed tomography. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 4;18(1):222. doi: 10.1186/s13075-016-1125-8.
36. Zengin O, Onder ME, Sarica MA, et al. Systemic vasculitis in a patient with rhus syndrome. *Reumatismo.* 2015 Dec 23;67(4):161-4. doi: 10.4081/reumatismo.2015.858.
37. Turkcapar N, Olmez U, Ozer D, et al. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2006 Jul;26(9):841-5. doi: 10.1007/s00296-005-0084-1. Epub 2005 Nov 22.
38. Kim MY, Park S, Suh CH, et al. Patient with systemic lupus erythematosus combined with erosive arthritis was treated successfully with tocilizumab: a case report. *J Rheum Dis.* 2018;25(2):144-147. doi: 10.4078/jrd.2018.25.2.144.
39. Dayer PVC, Rivas NL, Ferrin JJM, et al. Belimumab treatment in rhus: a case report with severe skin involvement. *Dermatol Ther.* 2019 Sep;32(5):e13056. doi: 10.1111/dth.13056. Epub 2019 Aug 20.
40. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2017 Jun;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011. Epub 2017 Apr 18.
41. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
42. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
43. McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 1;57(3):470-9. doi: 10.1093/rheumatology/kex395.
44. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Aug;62(8):2458-66. doi: 10.1002/art.27541.
45. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):363-73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004. Epub 2012 Jun 26.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

06.11.2022/15.01.2023/19.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>

Меснянкина А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5411-7317>

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>