

Перекрестный аутоиммунный синдром в ревматологической практике.

А.Э. Дворовкин, В.И. Один, В.В. Тыренко, М.М. Топорков, Е.Н. Цыган

ФГБВОУ ВПО «Военно – медицинская академия им. С.М. Кирова», МО РФ, г. Санкт – Петербург, ул. Лебедева, 6, эл. почта: ant490@yandex.ru

Резюме. Перекрестным, или overlap – синдромом в медицине принято называть состояние, которое характеризуется проявлением симптомов нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента. Понятие «перекрестный синдром» наиболее близко понятию «синдром взаимного отягощения», при котором происходит взаимное отягощение двух и более заболеваний. Актуальность перекрестного синдрома обусловлена его сложностью и не всегда однозначной интерференцией, слагающейся в результате воздействия двух и более заболеваний. Поэтому представляется, что случаи, когда у одного пациента сочетается несколько аутоиммунных заболеваний, весьма редки, ценны и интересны в качестве наблюдений.

Ключевые слова: перекрестный синдром, подострый тиреоидит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева.

Cross autoimmune syndrome in rheumatology practice.

Dvorovkin A.E., Odin V.I., Tyrenko V.V., Toporkov M.M., Tzygan E.N.

FGBVOU VPO «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Lebedeva str., 6, E-mail: ant490@yandex.ru

Summary. Cross or overlap - syndrome in medicine is called a condition that is characterized by the manifestation of symptoms of some autoimmune diseases in one patient. The concept of "cross-syndrome" most close to the concept of "mutual burdening syndrome," in which there is mutual burdening of two or more diseases. The relevance of cross syndrome is due to its complexity and not always unambiguous interference, the term as a result of exposure to two or more diseases. Therefore, it seems that the cases when a patient combines several autoimmune diseases are quite rare, valuable and interesting as an observation.

Ключевые слова: overlap-syndrome, Hashimoto's thyroiditis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis

Введение.

В настоящей статье дано описание клинического случая перекрестного синдрома у пациентки ревматологического и эндокринологического профиля – случай сочетания системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита на фоне подострого тиреоидита.

Системная красная волчанка (СКВ) в настоящий момент рассматривается как системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией

органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) - хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое у ряда больных может протекать одновременно с поражением энтезов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов.

Случаи сочетания системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита крайне редки и на настоящий момент описаны лишь в нескольких источниках в мировой литературе. Впервые такой случай был зафиксирован в 1982 году, когда Nashedetal. описали случай обнаружения у 43-летнего мужчины признаков как СКВ, так и АС [1]. В течение последующих лет получено лишь 8 описаний встречаемости двух аутоиммунных заболеваний [2-9]. В настоящей статье приведено собственное клиническое наблюдение.

Основная часть.

Пациентка Т., 45 лет впервые поступила в клинику в 2014 году с жалобами на боли в плечевых суставах, левом локтевом суставе, обоих тазобедренных, коленных, голеностопных суставах, их периодическую отечность, боли в нижней челюсти, боли в проекции крестцово – подвздошных сочленений, на высыпания синячкового типа на руках, ногах, эритему с локализацией на лице, шее, в зоне декольте, на боли во всех отделах позвоночника, миалгии, преимущественно в нижних конечностях, на похудание на 3 килограмма в течение последнего года.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 1996 года, когда во время беременности появились боли, припухлость суставов кистей, стоп, боли в коленных, плечевых суставах. Стационарно не обследовалась, выполнялись периартикулярные блокады кеналогом. В дальнейшем к болям в перечисленных суставах присоединилась утренняя скованность, зябкость рук, периодическая припухлость в области слюнных желез. Неоднократно лечилась по поводу хронического пародонтоза. До 2007 год проходила стационарное лечение по месту службы с диагнозом «артралгия». В 2007 году, после перенесенной вирусной инфекции, отмечалась лихорадка до 39 градусов, боли в проекции щитовидной железы, в анализах крови - ускорение СОЭ до 50 мм/ч, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Обратилась за медицинской помощью, при рентгенографии крестцово-подвздошных сочленений выявлено склерозирование, диагностирован анкилозирующий спондилит. Эндокринологом был верифицирован подострый тиреоидит, начато его лечение. Назначена терапия преднизолоном в суточной дозировке 30 мг с последующей отменой по схеме. На фоне проведенного лечения явления подострого тиреоидита были купированы, сохранялись скованность, боли в позвоночнике, суставах кистей и стоп.

Назначена базовая терапия сульфасалазином в суточной дозе 1 г, прием НПВП. В 2011 году, в связи с сохранением на фоне проводимой терапии болевого синдрома, пациентка направлена на стационарное обследование и лечение. На фоне терапии сохранялась высокая

клинико-лабораторная активность. В ходе обследования были исключены: паранеопластический процесс, реактивный артрит, болезнь Бехтерева (анализ на HLA - B27 – отрицательный). Консультирована в одном из специализированных центров – заподозрена системная красная волчанка. При отсутствии специфических лабораторных маркеров, тем не менее, было принято решение, что имеющееся заболевание может быть дебютом СКВ. Выставлен диагноз: «Системная красная волчанка, умеренной степени активности (панцитопения, артралгии, синдром Рейно), транзиторный синдром «бабочки». Назначен преднизолон в дозе 10 мг с постепенным снижением по схеме, продолжено лечение сульфасалазином. В дальнейшем в связи с нарастанием суставного синдрома неоднократно лечилась стационарно. В декабре 2013 г. в связи с развитием поливалентной аллергии сульфазалазин был заменен на плаквенил (200 мг/сут).

Из анамнеза жизни пациентки на себя обращали внимание следующие особенности: пациентке по долгу службы неоднократно приходилось выполнять прыжки с парашютом, после которых она отмечала усиление болей в тазобедренных суставах и крестцово-подвздошных сочленениях. Также обращал на себя внимание гинекологический анамнез: из 6 беременностей у пациентки были лишь одни роды, остальные случаи заканчивались внематочной беременностью (1) и выкидышем (4).

При объективном исследовании отмечались следующие детали: при общении пациентка была взволнована, акцентирована на своем заболевании. При исследовании опорно-двигательной системы пальпация остистых отростков и паравертебральных точек выявляла болезненность в поясничном отделе позвоночника, выявлялась болезненность при пальпации в левом плечевом суставе, левом локтевом суставе, левом коленном суставе, обоих тазобедренных суставах. Симптомы Кушелевского 1-3 - умеренно положительные, статодинамические пробы, направленные на обнаружение поражения осевого скелета, отрицательные. Визуально суставы были без признаков воспаления, движения сохранены в полном объеме. При исследовании кожного покрова кожа имела бледно – розовый оттенок в области кистей, стоп, в указанных областях кожа сухая. Имелись единичные участки геморрагической сыпи – на внутренней поверхности бедер и в области левого локтевого сустава. Патологии при исследовании других органов и систем выявлено не было.

Назначено полное клинико-лабораторное исследование с целью исключения или подтверждения системной красной волчанки или анкилозирующего спондилита. Были получены следующие данные: эритроциты – $3,49 \times 10^{12}/л$ (с последующим снижением до $3,03 \times 10^{12}/л$), лейкоциты – $4,0 \times 10^9/л$, тромбоциты – $120 \times 10^9/л$ (с последующим увеличением до $162 \times 10^9/л$), СОЭ – 22 мм/час (с последующим снижением до 8 мм/час), АНФ – 1:100 (норма), ЕНА - скрининг - норма, антитела к двуспиральной ДНК - $< 2,6$ МЕ/мл (норма), антитела к нуклеосомам - $< 1,4$ ОЕд/мл (норма), антитела к кардиолипину - 1,2 ОЕд/мл (норма), антитела к b2 – гликопротеину I - 1,7 ОЕд/мл (норма). На рентгенограмме КПС выявлен двусторонний сакроилеит IIБ стадии, антиген HLA-B27 – «положительно». С целью более детального изучения характера изменений в КПС выполнена магнитно - резонансная томография КПС – выявлены признаки двустороннего сакроилеита, дегенеративных изменений КПС с обеих сторон. На УЗИ

щитовидной железы в правой доле обнаружен единичный узел размерами 6x4 мм, гормоны щитовидной железы – в пределах нормальных показателей.

На фоне проводимого лечения, несмотря на эмоциональную лабильность, пациентка отмечала положительный эффект от терапии в виде снижения интенсивности болевого синдрома в плечевых, тазобедренных суставах, крестцово – подвздошных сочленениях, уменьшение объема высыпаний на коже. Снижение интенсивности болевого синдрома также подтверждалось данными объективного исследования. Учитывая наличие у пациентки критериев как в пользу СКВ, так и в пользу болезни Бехтерева, а также в связи с тем, что доминировала клиническая картина СКВ, было принято решение диагноз СКВ считать основным. После проведенного комплексного клинко-лабораторно-инструментального обследования пациентке был установлен окончательный диагноз:

Основной диагноз: Системная красная волчанка, хроническое течение, низкой степени активности (панцитопения в анамнезе, артралгии, синдром Рейно) с выраженным астено – невротическим синдромом. Грыжа диска L5 – S1. Полиостеоартроз с преимущественным поражением тазобедренных, коленных суставов с явлениями вторичного синовита в правом коленном суставе. ФНС-1. Конкурирующий диагноз: Двусторонний сакроилеит ПБ стадии, HLA – B27 (+), 2 стадия клинически.

Пациентка была выписана из стационара с развернутыми рекомендациями по образу жизни, наблюдению специалистов, приему лекарственных препаратов.

В 2015 году пациентка в плановом порядке вновь поступила в специализированную клинику. Предъявляла жалобы на боли в крупных периферических и корневых суставах, на общую слабость, повышение температуры тела по вечерам до 38⁰С. После выписки из стационара в 2014 году постоянно принимала плаквенил 200 мг/сут., метипред 4 мг/сут., мовалис при болях. При объективном исследовании на коже лица (подбородок, левая скула), правого бедра – папулезная сыпь, умеренно выступающая над поверхностью кожи, размерами 2x2 и 0,5x0,5 см. Статодинамические пробы - положительные. В лабораторных анализах: лейкоциты – 4,40x10⁹/л, эритроциты – 3,2x10¹²/л, гемоглобин – 124 г/л, тромбоциты – 146x10⁹/л, СОЭ – 39 мм/ч, фибриноген – 3,0 г/л, СРБ – 1,7 мг/л; иммунологический скрининг на СКВ – отрицательный. Выполнена МРТ крестцово-подвздошных сочленений, получена картина двустороннего сакроилеита (диффузные зоны отека костного мозга в области подвздошных костей вдоль суставов).

Учитывая изменения в клинической картине пациентки (появление положительных статодинамических проб), отсутствие иммунологических маркеров СКВ, иммунологическую реверсию HLA – B27, а также преобладание клинических проявлений АС, было принято решение о переклассификации диагноза в анкилозирующий спондилит, высокой степени активности, с наличием двустороннего сакроилеита ПБ стадии, энтезитов, энтезопатий. Принято во внимание, что длительный анамнез приема ГКС (с 2011) мог видоизменить клиническую картину течения СКВ, поэтому диагноз СКВ сохранен как конкурирующий.

Установлен диагноз:

Основной диагноз: Анкилозирующий спондилит, развёрнутая стадия, двухсторонний сакроилиит IIb стадии; энтезиты и энтезопатии, активность высокая (ASDAS 2.8), HLA - B27 ассоциированный, ФК 2. Конкурирующий диагноз: Системная красная волчанка, хроническое течение, низкой степени активности (панцитопения, синдром Рейно в анамнезе; неэрозивные артралгии). Астено – невротический синдром.

В качестве постоянной терапии пациентке рекомендован прием ГКС, аминохинолиновых препаратов, НПВП при болях.

Таким образом, представленный клинический случай интересен, помимо сочетания системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита, а также подострого тиреоидита, сложностью постановки основного диагноза, а также трудностью верификации специфических жалоб пациентки, вследствие значительной эмоциональной лабильности. Учитывая переклассификацию диагноза и низкую эффективность базисной терапии, планируется перевод пациентки на генно-инженерную биологическую терапию препаратами ингибиторами фактора некроза опухоли α , что позволит существенно улучшить прогноз болезни.

Заключение.

Представленный клинический случай интересен, во-первых, крайне редким сочетанием трех заболеваний: системной красной волчанки, анкилозирующего спондилита и подострого тиреоидита. Описанный клинический случай имеет как общие черты с пациентами, у которых ранее было описано сочетание АС и СКВ, так и некоторые особенности. Во-вторых, описанный клинический случай зарегистрирован нами у женщины, как и еще в 6 случаях из 9, описанных ранее [1-9]. Пациентка входила в группу среднего возраста по ВОЗ (как и еще в одном случае из 9, остальные, описанные ранее, пациенты входили в группу молодого возраста). Пациентка, как и в остальных случаях, получала схожее лечение (НПВП, ГКС, сульфасалазин). Особенностью лечения было применение плаквенила, который отсутствовал в схеме лечения в других случаях. У пациентки, как и еще в одном случае, отмечалось нарушение функции щитовидной железы: в описанном нами случае имел место подострый тиреоидит, еще в 1 случае из описанных ранее – гипотиреоз. Кожные проявления были схожими во всех описанных случаях: у пациентки, как и еще в 8 случаях, зафиксированы кожные высыпания и синдром «бабочки», а также, как и еще у двух пациентов, отмечался синдром Рейно. Также пациентка имела схожие проявления в суставном синдроме: у пациентки, как и еще в 5 случаях, отмечались боли в коленных суставах, а также, как в 3 случаях, отмечались боли в голеностопных суставах. Отмечались и выраженные гематологические нарушения: так, у нашей пациентки отмечалась панцитопения, в то время как она отсутствовала в описанных ранее клинических случаях, однако в них имело место изолированное угнетение отдельных ростков кроветворения: так, анемия зафиксирована у 5 пациентов, лейкопения – у 3, тромбоцитопения – в одном случае. В отличие от 7 пациентов, в данном клиническом случае отсутствовал АНФ в диагностически значимом титре в сыворотке крови. Из других иммунологических реакций обращало на себя отсутствие антител к двуспиральной ДНК (что было описано в 8 случаях), а также положительный тест на HLA-B27

(выявлялся в 6 случаях). На рентгенографии крестцово – подвздошных сочленений, как и во всех описанных ранее случаях, отмечался двусторонний сакроилеит. При выполнении МРТ КПС также были получены данные за двусторонний сакроилеит (у 8 пациентов данный вид диагностики не выполнялся, у 1 пациента также выявлен двусторонний сакроилеит).

Таким образом, перекрестный аутоиммунный синдром анкилозирующего спондилита с системной красной волчанкой представляет собой редкое сочетание двух заболеваний, что несет в себе трудности с точки зрения прогностической иерархии заболеваний, а также представляет дополнительный интерес с точки зрения понимания особенностей диагностики и лечения пациентов с данным нозологическим сочетанием.

Использованная литература:

1. Nashel, D.J. Ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus: a rare HLA combination / D.J. Nashel, A.Leonard, D.L.Mann, J.G.Guccion, A.L. Katz, A.J. Sliwinski // Arch. Intern. Med. – 1982. - № 142: P. 1227-1278.
2. Olivieri, I. Concomitant systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis / I. Olivieri, G. Gemignani, M. Balagi, A. Pasquariello, G. Gremignai, G. Pasero // Ann. Rheum. Dis. – 1990. - № 49: P.323-324.
3. Korkmaz, C. Delayed diagnosis of porphyria based on manifestations of systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis / C. Korkmaz // J. Nephrol. – 2006. –№ 19: P. 535-539.
4. Chandrasekhara, P.K. Systemic lupus erythematosus and dermatomyositis with symptomatic bilateral sacroiliitis: an unusual and interesting association / P.K. Chandrasekhara, N.V. Jayachandran, J. Thomas, G. Narsimulu // Mod. Rheumatol. – 2009. - № 19: P. 84-86.
5. Singh, S. Coexistence of ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus / S. Singh, G.K. Sonkar, U. Singh // J. Chin. Med. Assoc. – 2010. –№ 73: P. 260-261.
6. Jiang, L. Hypoparathyroidism in a patient with systemic lupus erythematosus coexisted with ankylosing spondylitis: a case report and review of literature / L. Jiang, X. Dai, J. Liu, L. Ma, F. Yu // Joint Bone Spine – 2010. –№ 77: P. 608-610.
7. Mrabet, D. Ankylosing spondylitis in female systemic lupus erythematosus: a rare combination / D. Mrabet, S. Rekik, H. Sahli, S. Trojet, I. Cheour, M. Eleuch et al. // Lupus. – 2011. - № 20: P. 777-778.
8. Kook, M.H. Coexisting systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature / M.H. Kook, H.G. Yoo, M.J. Hong, W.H.Yoo // Lupus. – 2012. - № 21: P. 348-349.

9. Tarhan, F. Coexistence of systemic lupus erythematosus and ankylosing spondylitis: another case report and review of the literature / F. Tarhan, M. Arđın, G. Can, M. Ozmen, G. Keser // Eur. J. Rheum. – 2014. - № 1: P. 39-43.