

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

Клинические случаи
УДК [616-002.77 : 616.98-036.12]-08 : 615.371
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>

ПРОБЛЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМУ ПАЦИЕНТУ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

М. Д. ТИШКИНА¹, Д. А. ДАВЫДОВ²,
Е. А. БРУЧКУС², И. И. НЕСТЕРОВИЧ²

¹Клиническая ревматологическая больница
№ 25, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 19.03.2024; одобрена после рецензирования 13.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

В ревматологической практике часто встречается перекрестный синдром («overlap-syndrome»), который проявляется наличием диагностических признаков более одного из шести классических системных аутоиммунных заболеваний. Наличие хронических вирусных инфекций значительно затрудняет лекарственную терапию. В статье приведена история течения заболевания пациентки 46 лет, у которой диагностирован перекрестный синдром в виде сочетания идиопатического полимиозита с антисинтетазным синдромом и ревматоидного артрита. Сложность лечения больной определялась выявлением активного хронического вирусного гепатита С. Описан мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с соблюдением принципов рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: перекрестный синдром, overlap, ревматоидный артрит, полимиозит, вирусный гепатит, иммуносупрессивная терапия, глюкокортикоиды, цитостатики

Для цитирования: Тишкина М. Д., Давыдов Д. А., Бручкус Е. А., Нестерович И. И. Проблемы назначения иммуносупрессивной терапии ревматологическому пациенту с хронической вирусной инфекцией. Презентация клинического случая *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>.

* **Автор для переписки:** Мария Дмитриевна Тишкина, Клиническая ревматологическая больница № 25, 190068, Россия, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., д. 30. E-mail: tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>

Clinical Cases

PROBLEMS OF PRESCRIBING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY TO A RHEUMATOLOGICAL PATIENT WITH CHRONIC VIRAL INFECTION. CLINICAL CASE PRESENTATION

MARIA. D. TISHKINA¹, DENIS. A. DAVYDOV²,
E. A. BRUCHKUS², IRINA. I. NESTEROVICH²

¹Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 19.03.2024; approved after reviewing 13.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

In rheumatological practice, overlap syndrome ("overlap-syndrome") is often encountered, which is manifested by the presence of diagnostic signs of more than one of the six classic systemic autoimmune diseases. The presence of chronic viral infections significantly complicates drug therapy. The article presents the history of the disease of a 46-year-old patient who was diagnosed with an overlap syndrome in the form of a combination of idiopathic polymyositis with antisynthetase syndrome and rheumatoid arthritis. The complexity of treating the patient was determined by the identification of active chronic viral hepatitis C. A multidisciplinary approach to the management of the patient in compliance with the principles of rational pharmacotherapy is described.

Keywords: cross syndrome, overlap, rheumatoid arthritis, polymyositis, viral hepatitis, immunosuppressive therapy, glucocorticoids, cytostatics

For citation: Tishkina M. D., Davydov D. A., Bruchkus E. A., Nesterovich I. I. Problems of prescribing immunosuppressive therapy to a rheumatological patient with chronic viral infection. Clinical case presentation. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):77–81. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-77-81>.

* **Corresponding author:** Maria D. Tishkina, Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya st., 30, 190068, Russia. E-mail: tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>.

ВВЕДЕНИЕ

Процент выявления вирусных инфекций в хронической стадии в современной России остается достаточно высоким, к примеру, в 2022 г. было зафиксировано более 43,3 тыс. новых случаев хронических вирусных гепатитов [1]. Зачастую момент инфицирования остается незаметным, течение заболевания бессимптомным и пациент узнает о наличии у него хронического инфекционного заболевания уже постфактум. Для врача-ревматолога наличие у пациента активной хронической вирусной инфекции может стать лимитирующим фактором в вопросе лечения аутоиммунного заболевания, что диктует важность скрининга на хронические инфекции, определения активности вирусного заболевания при его наличии, решения вопроса необходимости проведения противовирусной терапии, исключения противопоказаний к иммуносупрессивной терапии.

Перекрестный синдром или overlap в ревматологии — это сочетание двух и более классических системных аутоиммунных заболеваний у одного пациента, каждое из которых удовлетворяет соответствующим диагностическим критериям: системной красной волчанки, ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии, полимиозита или дерматомиозита и синдрома Шегрена. Наиболее часто встречаются сочетания РА и синдрома Шегрена, системной красной волчанки и РА, системной склеродермии и полимиозита, однако описаны комбинации всех перечисленных заболеваний [2, 3, 4]. Потому в клинической практике можно столкнуться и с более редкими ассоциациями, что может затруднить установление диагноза и выбор терапевтической тактики.

Далее представлено описание клинического случая сочетания ревматоидного артрита с полимиозитом и антисинтетазным синдромом, интересного также наличием отягощенной патологией в виде впервые выявленного хронического вирусного гепатита С, что сыграло большую роль в определении тактики ведения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 46 лет, проживающая в Республике Казахстан, поступила в клинику НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в январе 2023 г. с жалобами на прогрессирующую слабость и боли в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей с визуальным уменьшением мышечной массы мышц тазового пояса, с ограничением передвижения на расстояние более 100 м, в связи с болевым синдромом, и затруднением самообслуживания, боли и припухания мелких и крупных суставов, утреннюю скованность продолжительностью более 2 часов, одышку при незначительной физической нагрузке, немотивированную потерю массы тела до 3 кг за последний месяц.

В апреле 2022 г. после перенесенной ангины у пациентки появились боли в крупных и мелких суставах (плечевые, локтевые, коленные, голеностопные, суставы кистей), в области шеи и плечевого пояса. Болевой синдром был высокоинтенсивным и носил смешанный характер — усиливался при нагрузке и сохранялся в покое. Периодически беспокоили припухания в суставах, отмечалась утренняя скованность продолжительностью до полудня. В июне 2022 г. находилась на стационарном лечении, исключены инфекционные заболевания, в том числе вирусные гепатиты, лабораторно отмечалось повышение острофазовых и иммунологических маркеров: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 36 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 31 мг/л, ревматоидного фактора (РФ) до 48 МЕ/мл и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) 16 МЕ/мл (норма лаборатории неизвестна, результат интерпретирован как положительный), антинуклеарного фактора (АНФ) в титре 1:640 (смешанный цитоплазматический тип свечения), антител к SS-A/Ro52, Sp100 (качественный тест, лабораторией интерпретирован как положительный). В ходе госпитализации верифицирован серопозитивный, АЦЦП-позитивный ревматоидный артрит. Проведено лечение системными глюкокортикоидами (ГК) в виде внутривенных инфузий, инициирована базисная терапия метотрексатом 15 мг в неделю с хорошей переносимостью с бридж-терапией ГК в варианте метилпреднизолона 8 мг в сутки. В результате лечения суставной синдром разрешился, пациентка продолжала принимать метотрексат и ГК в прежней дозе.

В августе 2022 г. при плановом лабораторном контроле впервые выявлено повышение трансаминаз до 2 верхних границ норм (ВГН), затем появились жалобы на боль и тяжесть в правом подреберье, тошноту, что было расценено как проявления лекарственно-индуцированного гепатита вследствие приема метотрексата, препарат отменен. К ноябрю 2022 г. после постепенного снижения по схеме отменила метилпреднизолон, что привело к рецидиву суставного синдрома. В то же время впервые появились боли в мышцах плечевого и тазового пояса, слабость при ходьбе, затруднение смены положения тела, ограничение бытовой активности. Пациентка госпитализирована в областную больницу города Шымкент. При компьютерной томографии легких выявлены полосовидные фиброзные изменения в нижних легочных полях с двух сторон, усиление и деформация легочного рисунка. Выявлено повышение трансаминаз до 4 ВГН, гамма-глутамилтранспептидазы — до 5 ВГН (при нормальном уровне щелочной фосфатазы), общей креатинкиназы — до 20 ВГН (2811 Ед/л), лактатдегидрогеназы — до 5 ВГН. Был установлен «диагноз идиопатический полимиозит с поражением мышц, суставов и легких», инициирована терапия метилпреднизолоном 48 мг в сутки (что

составляет 1 мг/кг/сут при пересчете). После начала терапии ГК уменьшилась мышечная слабость, купированы боли и припухания в суставах.

В январе 2023 г. самостоятельно выполнила лабораторное исследование на вирусные гепатиты: выявлена циркуляция иммуноглобулинов класса М и G к вирусу гепатита С, вирусная нагрузка при ПЦР на РНК вируса гепатита С (HCV) — $9,7 \cdot 10^6$ /л.

В том же месяце пациентка поступила в клинику НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. При физикальном обследовании выявлено жесткое дыхание в нижних отделах легких, умеренная болезненность в эпигастральной области и в правом подреберье, увеличение размеров печени — выступание на 1 см от края реберной дуги. Болезненных и припухших суставов, сыпи на коже, язв и сухости видимых участков слизистых при осмотре не обнаружено. Пальпация мышц была безболезненна, а мануальное мышечное тестирование позволило выявить симметричное снижение силы дельтовидной мышцы (7 из 10 баллов), большой ягодичной мышцы (до 6 баллов), средней ягодичной мышцы (до 5 баллов) при нормальной силе в других группах. Суммарный счет по 8 группам мышц составил 68 баллов.

иммунных комплексов в крови не обнаружено. В иммуноблоте миозит-специфических антител получен сильноположительный 3+ результат на антитела к гистидил-тРНКсинтетазе (Jo-1). При повторной оценке выполненных ранее томограмм органов грудной клетки выявлены признаки интерстициального заболевания легких без элевации куполов диафрагмы (рис. 1), а комплексное исследование функции внешнего дыхания продемонстрировало выраженное нарушение диффузионной способности легких (снижение DLCO до 49,5% от должных величин) при относительно сохранных скоростных и объемных показателях. На рис. 1 представлены изменения в легких.

Симметричная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, повышение маркеров миозита, наличие миозит-специфического аутоантитела (Jo-1), согласно критериям идиопатических воспалительных миопатий Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) 2017 г., достоверно классифицируется как полимиозит. Критерии Bohan & Peter 1975 г. также свидетельствуют о возможном диагнозе «полимиозит». Данный диагноз в сочетании с интер-

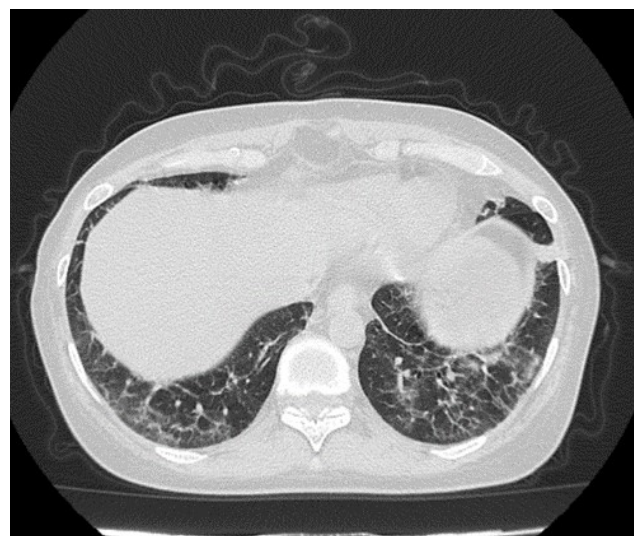
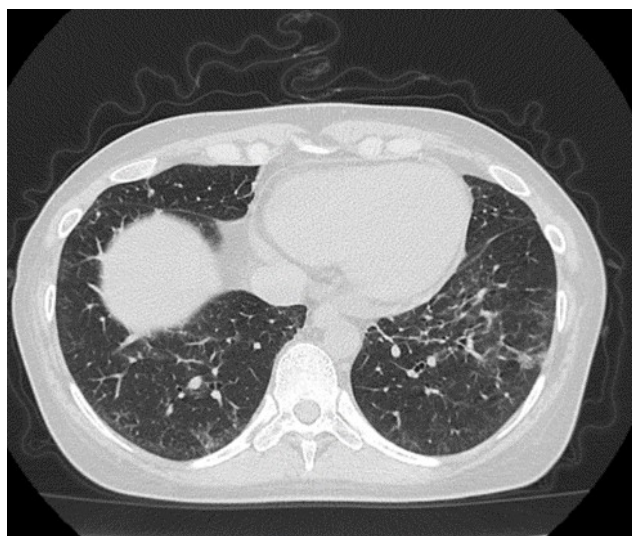


Рис. 1. КТ-картина «матового стекла» с явлениями интерстициального фиброза, ретикулярными изменениями в субплевральных отделах нижних долей с обеих сторон с прослеживающимся кранио-каудальным градиентом, с формированием бронхо- и бронхиолоэктазов

Fig. 1. CT picture of "frosted glass" with interstitial fibrosis, reticular changes in the subpleural parts of the lower lobes on both sides with a traceable cranio-caudal gradient, with the formation of broncho- and bronchioloectasis

При лабораторном обследовании выявлена положительная динамика показателей: СОЭ — 26 мм/ч, СРБ — 43 мг/л, общая креатинкиназа повышена до 7 ВГН (1014 Ед/л), ЛДГ — до 3 ВГН. В то же время обнаружено повышение уровней аланинаминотрансферазы до 10 ВГН и аспартатаминотрансферазы до 5 ВГН. С3- и С4-компоненты компонента не снижены, АНФ и циркулирующих

стициальной болезнью легких и специфичными аутоантителами, согласно критериям Solomon 2011 г., укладывается в рамки антисинтетазного синдрома [5, 6, 7, 8, 10]. Ввиду достоверно установленного диагноза в данном случае выполнение электрофизиологического и морфологического исследований мышц было признано нецелесообразным [5]. Проведен ряд исследований в рамках

онкопоиска, по результатам которых был исключен паранеопластический миозит. Также ранее на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. был установлен серопозитивный, АЦЦП-позитивный ревматоидный артрит. Наличие положительных иммунологических маркеров РФ, АЦЦП в сочетании с отсутствием признаков идиопатических воспалительных миопатий в дебюте заболевания позволило установить следующий диагноз:

Перекрестный синдром. Первичный идиопатический полимиозит (антисинтетазный синдром), подострое течение, умеренная активность (класс В по MITAX), с поражением мышц (проксимальные группы верхних и нижних конечностей), внутренних органов (интерстициальное заболевание легких), с иммунологическим феноменом (серопозитивность по АНФ, антителам к Jo-1, SS-A/Ro-52). Ревматоидный артрит, полиартрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный, развернутая клиническая стадия, незрозивный, I рентгенологическая стадия, низкая активность (DAS28-CRP – 2,74). ФК 2.

Разнонаправленная динамика лабораторных показателей свидетельствовала об уменьшении активности миозита в виде снижения креатинкиназы, наиболее специфичного маркера миолиза, в результате адекватной стероидной терапии, но в то же время прогрессирующего в печени цитолитического синдрома вследствие активного хронического вирусного гепатита С. Дополнительное обследование позволило уточнить генотип 3a HCV и степень фиброза в печени от низкой до умеренной (F1/2 по шкале METAVIR).

Сохраняющаяся активность полимиозита диктовала необходимость продолжения высокодозной стероидной терапии [5]. Также проводимое лечение позволило достигнуть низкой активности ревматоидного артрита. В динамике наблюдалось снижение креатинкиназы до 536 Е/л (3 ВГН), нормализация СОЭ и СРБ. Тем не менее, антисинтетазный синдром с прогрессирующим поражением легких служит показанием для проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии с подключением цитостатика, в качестве препарата выбора – микофенолата мофетил [7, 8]. Пациентка консультирована инфекционистом, было рекомендовано проведение комбинированной противовирусной терапии софосбувиром и велпатсвиром под контролем вирусной нагрузки. Терапия микофенолата мофетилом была временно отложена до достижения авиремии и снижения цитолиза [9]. Курс противовирусной терапии предварительно рассчитан на 12 недель, лабораторный контроль виремии был рекомендован каждые 14 дней с последующей незамедлительной консультацией ревматолога при получении отрицательного результата. Известно, что па-

циентка начала прием микофенолата мофетила амбулаторно спустя 10 недель после начала противовирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение отметим, что диагноз перекрестного синдрома не означает необходимость подключения цитостатической терапии, однако сочетание нескольких ревматологических заболеваний определяет более высокий риск вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов [7, 8, 11]. Помимо редкого сочетания ревматоидного артрита и полимиозита с антисинтетазным синдромом, данный клинический пример отражает ограниченные возможности назначения адекватной иммуносупрессивной терапии при наличии активных вирусных инфекций. При выявлении у пациента, получающего цитостатическую терапию, нового нелеченного вирусного заболевания или реактивации хронической инфекции, требуется незамедлительно отменить цитостатик на время проведения этиотропной терапии. В случае возникновения подобной ситуации у первичного ревматологического пациента, не принимающего иммуносупрессивную терапию, инициацию цитостатика необходимо отложить. Базисную противовоспалительную терапию необходимо начинать безотлагательно при достоверном подтверждении отсутствия активности хронической вирусной инфекции. Такие случаи требуют межпрофильного взаимодействия ревматолога с инфекционистом для совместного и своевременного определения тактики ведения пациента, оценки соотношения риска и пользы, определения и исключения противопоказаний к терапии [9].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия РФ в 2022 году: Государственный доклад. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
2. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В. И. Мазурова. М. : Е-нот, 2021. 696 с.
3. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al. Overlap connective tissue disease syndromes // *Autoimmun Rev*. 2013. Vol. 12, no. 3. P. 363–73. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
4. Sterling W. G. *Rheumatology secrets*. Elsevier, 2019. 765 p. ISBN 10: 0323641865 ISBN 13: 9780323641869
5. Oldroyd A. G. S., Lilleker J. B. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy // *Rheumatology* (Oxford). 2022. Vol. 61, no. 5. P. 1760–1768. DOI: 10.1093/rheumatology/keac115.

6. Bottai M., Tjärnlund A., Santoni G. et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report // *RMD Open*. 2017. Vol. 3, no. 2. P. e000507. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000507.
7. Marco J. L., Collins B. F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020. Vol. 34, no. 4. P. 101503. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101503.
8. Schulte J. J., Husain A. N. Connective tissue disease related interstitial lung disease // *Surg Pathol Clin*. 2020. Vol. 13, no. 1. P. 165–188. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.005.
9. Ginting A. R., Tandiono V. Polymyositis concomitant with hepatitis B virus infection: Treatment challenges // *Narra J*. 2023. Vol. 3, no. 3. P. e514. DOI: 10.52225/narra.v3i3.514.
10. Xu S., Hu X., Wang J. et al. Polymyositis and dermatomyositis biomarkers // *Clin Chim Acta*. 2023. Vol. 547. P. 117443. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117443.
11. Maundrell A., Proudman S., Limaye V. Prevalence of other connective tissue diseases in idiopathic inflammatory myopathies // *Rheumatol Int*. 2019. Vol. 39, no. 10. P. 1777–1781. DOI: 10.1007/s00296-019-04411-8.
3. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
4. Sterling W. G. *Rheumatology Secrets*. Elsevier, 2019:765. ISBN 10: 0323641865 ISBN 13: 9780323641869
5. Oldroyd A. G. S., Lilleker J. B. et al. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1760–1768. DOI: 10.1093/rheumatology/keac115.
6. Bottai M., Tjärnlund A., Santoni G. et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017;3(2):e000507. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000507.
7. Marco J. L., Collins B. F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(4):101503. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101503.
8. Schulte J. J., Husain A. N. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(1):165–188. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.005.
9. Ginting A. R., Tandiono V. Polymyositis concomitant with hepatitis B virus infection: Treatment challenges. *Narra J*. 2023;3(3):e514. DOI: 10.52225/narra.v3i3.514.
10. Xu S., Hu X., Wang J. et al. Polymyositis and dermatomyositis biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2023;547:117443. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117443.
11. Maundrell A., Proudman S., Limaye V. Prevalence of other connective tissue diseases in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int*. 2019;39(10):1777–1781. DOI: 10.1007/s00296-019-04411-8.

References

Информация об авторах

Тишкина Мария Дмитриевна, врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница № 25 (Санкт-Петербург, Россия), tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-5043-7122>; **Давыдов Денис Андреевич**, врач-ревматолог кардиологического отделения № 2 Клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), denchydavydoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Бручкус Елена Анатольевна**, врач-ревматолог, заведующая кардиологическим отделением № 2 Клиники научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), bruklen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Нестерович Ирина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nester788@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>

Information about authors

Maria D. Tishkina, rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (St. Petersburg, Russia), tishkina.md@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Denis A. Davydov**, rheumatologist of cardiology department No. 2, Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), denchydavydoff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Elena A. Bruchkus**, rheumatologist, Head of Cardiology Department No. 2, Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), bruklen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4690-7655>; **Irina I. Nesterovich**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University (St. Petersburg, Russia), nester788@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>