

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

К.С. АРГУНОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Представлен клинический случай дифференциальной диагностики системной красной волчанки у пациентки с высокими титрами АЦЦП. Прослежено течение заболевания на протяжении 15 лет.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, дифференциальный диагноз, люпус-нефрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Изучение системной красной волчанки (СКВ) началось в средние века и продолжается в наше время. Это сложное заболевание, способное мимикрировать под другие нозологии, что обуславливает трудности в установлении диагноза. Каждый пациент с СКВ уникален. Различают различные субтипы СКВ. Болезнь поражает все органы и системы, но у каждого из пациентов в присущих только ему комбинациях и последовательности. При этом заболевании могут отмечаться ложноположительные серологические феномены, такие как реакция Вассермана и др. У пациентов нередко выявляется ревматоидный фактор в высоком титре и другие иммунологические маркеры. Путь к ревматологу занимает порой долгое время, больные могут наблюдаться у дерматологов, нефрологов, неврологов, пульмонологов и т.д. в зависимости от вариантов дебюта заболевания.

Рассмотрим клинический случай, демонстрирующий насколько сложна дифференциальная диагностика системной красной волчанки при полиорганных поражениях и различных иммунологических нарушениях. Каждый случай этого заболевания требует учета всех имеющихся анамнестических, клинических, лабораторных данных и высокой квалификации врача-специалиста, имеющего опыт курации пациентов с СКВ.

Пациентка Р., 49 лет поступила в городское ревматологическое отделение с жалобами на утреннюю скованность в суставах в течение всего дня, боль, припухлость в суставах кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, в суставах стоп, слабость в кистях, боли в мышцах, ломкость волос, выраженную общую слабость, снижение аппетита, повышенную утомляемость, периодическое головокружение.

Впервые после родов (1990 г.) определялся белок в моче, в дальнейшем — эпизоды протеинурии, микрогематурии, лейкоцитурия.

В мае 1999 г. без видимой причины кровохарканье, ознобы, артриты суставов верхних и нижних конечностей, отеки нижних конечностей, миалгии, повышение СОЭ до 48 мм/ч. Мочевой синдром: протеинурия не более 0,5 г/л, микрогематурия, лейкоцитурия. Находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении, исключался туберкулёз, системное заболевание соединительной ткани, однако убедительных данных за данные диагнозы не получено. Проводилась массивная антибиотикотерапия с последующей нормализацией состояния.

По данным анализов мочи сохранялась протеинурия (0,2–0,5 г/л), микрогематурия. Консультирована нефрологом, в июне 2012 г. проводилось стационарное лечение в нефрологическом отделении ТОКБ, впервые диагностирован хронический латентный гломерулонефрит с сохранной функцией почек. Проводилась терапия. В дальнейшем в течение нескольких лет находилась на диспансерном учёте у нефролога — состояние оставалось удовлетворительным, наблюдалась относительная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Работала, с нагрузками справлялась.

В 2010 г. плановое обследование в нефрологическом отделении ТОКБ, проведен курс сосудистой терапии, озонотерапии. В анализах мочи белок 0,28 г/л, эритроциты 18–20 в поле зрения, анализы крови без особенностей — СОЭ 17 мм/ч, гемоглобин 139 г/л, по данным сцинтиграфии фильтрационная способность почек сохранена. Практически сразу после выписки вновь появились отёки нижних конечностей, лица, миалгии, артралгии, артриты суставов нижних конечно-

стей, выраженная слабость, лихорадка. В анализах: СОЭ до 57 мм/ч, протеинурия более 0,5 г/л. Общее состояние прогрессивно ухудшалось — нарастала слабость, стала отмечать сильное выпадение волос, снижение массы тела.

В 2010 г. консультирован в частной клинике г. Москвы «Витела». При иммунологическом исследовании выявлены: АНФ 1/640 (норма 1/160 и менее), АТ к двуспиральной ДНК 57,6 (норма до 20), снижение С3 и С4 компонентов комплемента. В анализе крови наряду с анемией выявлена тромбоцитопения. Впервые с учетом данных анамнеза (дебют поражения почек после родов, латентное течение гломерулонефрита, резистентного к терапии), клиники (артриты, миалгии, лихорадка, выпадение и ломкость волос, снижение массы тела), объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: СКВ, подострое течение с поражением почек (латентный нефрит с сохранной азотвыделительной функцией почек), суставов (артриты и артралгии), мышц (миалгии), диффузная алопеция, иммунологические нарушения (АНФ 1/640, АТ к ДНК), активность умеренная. Дважды проведена пульс-терапия метипредом по 1000 мг + эндоксан (циклофосфамид) по 400 мг — значительный положительный эффект (исчезновение протеинурии, прекращение выпадения волос, купирование артритов, артралгии и миалгии). Амбулаторно продолжен прием метипреда 16 мг в сутки.

Находилась под наблюдением ревматолога данной клиники, неоднократно проводилась пульс-терапия метипредом с эндоксаном с положительным эффектом, в июле 2011 г к терапии добавлен лейкеран 2 мг в сутки, пациентка принимала препарат в течение нескольких месяцев, но он был отменен в связи с отсутствием эффекта. В декабре 2012 г. при обследовании: АНФ 1/320 (Нер 2), РФ 35,07 Ме/мл, в анализах мочи белок не определяется, эритроцитурия — эритроциты 30–35 в поле зрения, в анализах крови гемоглобин 105 г/л, СОЭ по Вестергрену 31 мм/ч, тромбоциты $151 \cdot 10^9$ /л. Проведена диагностическая денситометрия — показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра соответствуют норме. Показатели функции печени и почек (АСТ, АЛТ, ГГТ, креатинин, мочевины) по данным анализов крови в пределах нормы. В этот же период появились жалобы на боли в суставах кистей, непродолжительную утреннюю скованность. Консультирована ревматологом Тульской областной больницы. Эндоксан отменен, назначен метотрексат 10 мг/неделю. Продолжена глюкокортикостероидная терапия в дозе 15 мг, затем 10 мг из расчета по преднизолону.

В апреле 2013 г. на фоне терапии в динамике АНФ (Нер 2) 1/160, АТ Sm 0,1 (норма 0–25 ед/мл), АТ к ds ДНК 17,5 (норма 0–20 Ед/мл), АТ к RNP 0,1 (0–25 Ед/мл), суточная протеинурия — 0,891–0,187 г/л (норма до 0,141) Микроальбумин в моче 141 (норма до 20) 18.04.2013 г. Проба Реберга — креатинин крови 321, креатинин мочи 3520, СКФ 23,60, реабсорбция 57,73.

В сентябре 2014 г. консультирована ревматологом медицинского учреждения г. Москвы, выявлен высокий уровень АЦЦП 222,9 (норма 0–17), РФ 533,0 (норма 0–15), СРБ 6 мг/л (норма менее 10), симптоматика расценена как проявление ревматоидного артрита с синдромом Шегрена. При этом на рентгенограммах кистей и стоп эрозивные изменения отсутствовали, несмотря на длительность суставного синдрома более 10 лет. В связи с наличием АЦЦП и положительного РФ, больной снят диагноз СКВ. Установлен диагноз ревматоидного артрита. Отменены глюкокортикостероиды и плаквенил. Доза метотрексата увеличена до 15 мг/неделю. На этом фоне отмечено повышение уровня печеночных ферментов. Через 3 года терапии метотрексат был заменен на араву без эффекта, состоялся возврат к глюкокортикостероидной терапии и плаквенилу в связи с недостаточной эффективностью терапии (артралгии, капилляриты, слабость, ломкость волос, мочевого синдром). В период, когда пациентка не принимала плаквенил, развился тромбоз вен голени.

Объективно: состояние при поступлении средней степени тяжести, обусловлено суставным синдромом. Сознание ясное. Кожные покровы бледные, волосы поломаны у корня, ногтевые пластины истончены, цианоз и периартикулярный отек кистей — пальцы холодные на ощупь, повышенная чувствительность при пальпации всех групп мышц, слизистые чистые, ладонные и подошвенные капилляриты. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Щитовидная железа не увеличена, однородная при пальпации. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Телосложение правильное, достаточного питания, ИМТ 21,4.

Дыхание везикулярное, диффузно ослабленное, хрипов нет. ЧДД 17 мин.

Границы относительной сердечной тупости расширены. Систолический шум на верхушке. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 85 в мин, АД — 110/70 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек не изменена, сим-

птом поколачивания отрицательный с 2-х сторон, мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет. Стул оформленный.

Костно-мышечная система: физиологические изгибы позвоночника сохранены, движения в полном объеме.

Плечевой пояс: припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, движения в лучезапястных суставах не ограничены, подвывихи в пястно-фаланговых суставах кистей. Положительный симптом сжатия кистей. Сила в кистях до 4–5 баллов, полностью кисть в кулак не сжимает из-за подвывихов в пястно-фаланговых суставах.

Тазовый пояс: припухлость в области плюсне-фаланговых суставов, поперечное сжатие стоп умеренно болезненно.

При обследовании: ЭКГ — ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС, ЧСС 54 в мин, диффузные изменения в миокарде.

Рентгенография органов грудной клетки — легкие без очаговых и инфильтративных изменений, сердце без особенностей.

УЗДГ артерий нижних конечностей — атеросклероз сосудов нижних конечностей. Стенки ОБА утолщены на обеих нижних конечностях (справа до 1,3 мм, слева до 1,2 мм) с потерей дифференциации на слои. Кровоток на всем протяжении без особенностей, магистрального типа. УЗДГ вен нижних конечностей — флебит и тромбоз поверхностных сосудов нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей.

С результатами УЗДГ консультирована сосудистым хирургом — флебит подкожных вен левой голени в стадии регресса.

Денситометрия — показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости в норме.

УЗИ органов брюшной полости и почек — ЖКБ. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы.

ЭГДС — Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический рефлюкс-эзофагит нижней трети пищевода.

Смешанный гастрит (поверхностный, субатрофический). Умеренно-выраженный бульбодуоденит. Дуодено-гастральный рефлюкс

Рентгенография обеих стоп — Остеоартроз плюсне-фаланговых суставов стоп. Р-признаки поперечного плоскостопия справа 1 ст., слева 2 ст.

Рентгенография кистей в прямой проекции — околосуставной остеопороз, деструктивных изменений нет.

Пациентка ранее наблюдалась с диагнозом: Системная красная волчанка, хроническое прогрессирующее течение, акт 3 с поражением почек (люпус нефрит с нарушением фильтрационной функции почек ХБП IV, СКФ (23,6), мочевого синдром, стойкая протеинурия, персистирующая эритроцитурия), кожи и слизистых (фотосенсибилизация, ладонные и подошвенные капилляриты, алопеция), сосудов (синдром Рейно, тромбозы поверхностных сосудов нижних конечностей), опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит суставов кистей, тендиниты), мышц (миалгии, амиотрофия), системы крови (анемия, тромбоцитопения), АНФ 1/640. Гиперхолестеринемия.

Заболевание имело прогрессирующий характер — проводилась агрессивная терапия цитостатиками. На первом месте поражение почек с нарушением фильтрационной способности — СКФ (проба Реберга 26,4), что соответствует 4 стадии ХБП по данным классификации Национального почечного фонда США (NKF).

Диагноз СКВ у данной пациентки соответствует классификационным критериям данного заболевания.

Классификационные критерии СКВ (SLICC, 2012).

Клинические критерии	
1	<i>Острое, активное поражение кожи</i>
	Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
	Буллезные высыпания
	Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
	Макулопапулезная сыпь
	Фотосенсибилизация — кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет
	Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
2	<i>Хроническая кожная волчанка</i>
	Классическая дискоидная сыпь: <ul style="list-style-type: none"> — Локализованная (выше шеи); — Генерализованная (выше и ниже шеи)
	Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
	Панникулит
	Поражение слизистых оболочек
	Отёчные эритематозные бляшки на туловище
	Капилляриты (красная волчанка обморожения, Хатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
	Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap

- 3 **Язвы слизистых оболочек** [при отсутствии таких причин, как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит, употребление кислых пищевых продуктов]
Ротовой полости: нёба, щёк, языка
Носовой полости
- 4 Нерубцовая аллопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками) (при отсутствии таких причин, как очаговая аллопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа и андрогенов)
- 5 **Артрит**
Синовит с участием двух суставов или более, характеризующийся отёком или выпотом
Или болезненность двух суставов или более и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
- 6 **Серозит**
Типичный плеврит в течение более 1 суток
Или плевральный выпот Или шум трения плевры
Типичная перикардальная боль (боль в положении лёжа, купируемая положением сидя с наклоном вперёд) в течение более 1 суток Или перикардальный выпот Или шум трения перикарда Или электрокардиографические признаки перикардита (при отсутствии таких причин, как инфекция, уремия и перикардит Дресслера)
- 7 **Поражение почек**
Соотношение уровня белка и креатинина (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 ч
Или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более
- 8 **Нейропсихические расстройства**
Эпилептический приступ
Психоз
Моно/полиневрит (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит)
Миелит
Патология черепно-мозговых нервов/периферическая невропатия (при отсутствии других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и СД)
Острое нарушение сознания (при отсутствии других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)
- 9 **Гемолитическая анемия**
- 10 Лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальной гипертензии)
Или лимфопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как приём глюкокортикоидов и других лекарственных препаратов, наличие инфекции)

- 11 **Тромбоцитопения** ($<100 \times 10^9/\text{л}$, по крайней мере 1 раз) (при отсутствии других причин, таких как приём препаратов, портальная гипертензия и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура)

Иммунологические критерии

- 1 **Антиядерные антитела** выше уровня диапазона референс-лаборатории
- 2 **Антитела к нативной ДНК (антитела к ДНК)** [выше уровня диапазона референс-лаборатории, или более двукратного увеличения при использовании иммуноферментного метода (ELISA) — качественного скрининга на аутоантитела класса IgG к ядерным антигенам]
- 3 Наличие антител к ядерному антигену Sm (Anti-Sm)
- 4 **Антифосфолипидные антитела (аФЛ)** положительные, определённые любым из следующих способов:
— Положительный ВА;
— Ложноположительная реакция Вассермана;
— Средний или высокий титр уровня аКЛ (IgA, IgG и IgM);
— Положительный результат теста на анти- β_2 -гликопротеин I (IgA, IgG и IgM);
- 5 **Низкий комплемент**
— Низкий С3
— Низкий С4
— Низкий СН50
- 6 **Положительная реакция Кумбса** при отсутствии гемолитической анемии

В 2014 г. проведено изменение диагноза : Ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП позитивный. Сохраняется повышение уровня креатинина — 102 мкмоль/л, мочевого синдром: в анализах мочи периодически — невысокая протеинурия, микрогематурия: Эр 12–15 в поле зрения.

При рассмотрении данного случая обращает на себя внимание неверный подход к анализу истории болезни пациента. Ревматоидный артрит был установлен на основании наличия высоких титров АЦЦП и, РФ, без учета анамнестических данных

- иммунологические нарушения в дебюте заболевания: АНФ 1/640, АТ к ДНК 57,6 (повышение более 2-х норм), снижение С3 и С4 компонентов комплемента,
- мочевого синдром (протеинурия, гематурия) с прогрессирующим снижением азотвыделительной функции почек (СКФ 27 мм/мин),
- диффузная алопеция,
- суставной синдром (артралгии, затем полиартрит),
- миалгии,
- поражение сосудов: капилляриты, синдром Рейно, косвенные признаки эндартериита, полученные при УЗИГ.

И при отсутствии деструктивных изменений на рентгенограммах кистей за 10 лет течения болезни. Подвывихи в суставах кистей при СКВ обусловлены поражением мягких периартикулярных тканей, то есть наличием так называемого артрита Жаку.

Высокие титры АЦЦП у данной пациентки могут быть обусловлены наличием синовита в рамках СКВ (появление цитрулинированных белков характерно для воспалительно-измененной синовиальной оболочки), положительный РФ нередко определяется при данном заболевании.

Несмотря на высокую специфичность такого маркера, как АЦЦП, не стоит забывать, что его повышенные титры встречаются и при других нозологиях. Так, например, описаны высокие титры АЦЦП при системном васкулите. Низкие титры АЦЦП могут встречаться даже при эрозивной форме остеоартрита.

Полиорганность поражения при СКВ и связанные с этим диагностические сложности могут дезориентировать врача и требуют широкого клинического кругозора. Правильный диагноз обеспечивает адекватную терапию и предотвращение необратимых повреждений органов и тканей пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.Н. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. — 720 с.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 г. — 464 с.
3. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/КеинПайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
4. Справочник по ревматологии/А. Хахим, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. Н.И. Татаркиной; под ред. О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.S. ARGYNOVA

A clinical case of differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in a patient with high titers of ACCP is presented. The course of the disease was followed for 15 years.

Keywords: *rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, differential diagnosis, lupus-nephritis, antibodies to the cyclic-citrulline peptide.*