



Применения ГИБТ у пациента при
Overlap синдроме (с системной
склеродермией и ревматоидным
артритом) , перенесшей COVID19.

(клинический случай)

Заместитель директора ГРЦ, врач-ревматолог:

Актуальность...

- ✓ Проблема диагностики и лечения перекрестных заболеваний соединительной ткани в практической ревматологии остается актуальной, так как характеризуется наличием отдельных признаков разных системных заболеваний и требующее индивидуального подхода при подборе терапии, в том числе подбора ГИБТ...
- ✓ В эпоху пандемии COVID-19 актуальность приобрела проблема необходимости отмены ГИБТ на фоне противомикробной терапии, так как они имеют общий неблагоприятный побочный эффект — угнетение иммунной системы организма и повышение риска развития тяжелых инфекций, в том числе инфекций дыхательных путей. Например, в некоторых доступных мед.источниках отмечено, что лечение ГИБТ сопровождалось развитием тяжелых инфекций у 7% пациентов, у большинства — пневмоний (1% всех наблюдений).



Знакомство с пациентом

Женщина, 43 лет

Жалобы при поступлении:

- ✓ выраженные боли и плотный отек кистей,
- ✓ язвы на дистальных фалангах пальцев кистей,
- ✓ боли в мелких суставах кистей, локтевых и коленных суставов
- ✓ сухость во рту, кожных покровов, стягивание с блеском в области живота, спины, шеи,
- ✓ трещины с кровоточащими ранами на коже кистей рук, стопы,
- ✓ тяжесть при глотании твердой пищи,
- ✓ одышку при незначительной физической нагрузке,
- ✓ общую выраженную слабость,
- ✓ подъем АД до 180/100 мм.рт.ст.



Дебют болезни в 18 лет с эпизодов артрита мелких суставах кистей рук, впервые предположен диагноз Ревматоидный артрит, но пациентка в дальнейшем не наблюдалась. Спустя 15 лет вновь беспокоят артриты мелких суставов кистей, правого коленного сустава, единичные язвы на дистальных фалангах кистей, далее пациентка обратилась ревматологу, обследована (РФ положительный, АЦЦП отриц., СОЭ 28 мм/ч, рентген кистей признаки остеопороза, артрита) и выставлен диагноз **Ревматоидный артрит** (назначено ГКС ПЗН 15 мг, стар МТХ с 15 мг/нед. , у пациентки н 2 месяце приема развилась аллергическая реакция в виде кожной сыпи.

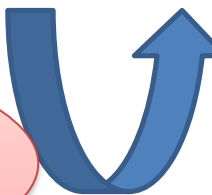
Лечение не принимала до 2019 года

Анамнез заболевания

Прогрессирование суставного синдрома: артрит мелких суставах кистей с контрактурой, артрит плечевого, коленного, голеностопных суставов с выраженным ограничением движения , нарастание кожных проявления с очагами уплотнения, трещинами, диффузными элементами кератодермии, появилась одышка в покое, в ревмацентре г. Алматы обследована на предмет системного заболевания (ANA полож., anti-U1RNP полож., антитела к ДНК2 отриц., SCL 70 отриц., АЦЦП отриц., РФ отриц.,) и

2015

2019



Диагноз пересмотрен в пользу **Overlap синдрома с проявлениями системной склеродермии** , активность **высокой степени**, с поражением кожи, сосудов, суставов, легких, почек, ЖКТ; ревматоидного артрита, серо(-), активность **высокой степени (DAS 28 5,86.)** , развернутая стадия, Рст.2, АЦЦП-, ФК2.

Назначено программное введение ГКС 250 мг+ ЦФ 600-800 мг в месяц, получала терапию в течение 6 месяцев с положительным эффектом в виде регрессии суставного, кожного синдрома . Но в последующие месяцы препарат отменен в связи с постоянным повышением АД до систолич. значения 180-200мм рт.ст., отмечались набухание, болезненность шейных вен после инфузии ЦФ.

Госпитализация в ГРЦ, где осмотрена профессором Исаевой Б.Г., диагноз “Overlap синдром с проявлениями системной склеродермии и ревматоидного артрита, активность высокой степени, с поражением кожи, сосудов, суставов, легких, почек». Учитывая относительно молодой возраст, ухудшение качество жизни, быстропрогрессирующее течение склеродермии с поражением кожи, сосудов, суставов, легких, почек, в качестве патогенетической терапии предложено РИТУКСИМАБ 1000-2000 мг по схеме , микофенолат мофетил 2000 мг, метилпреднизалон 12 мг в сутки со снижением.

май/**2019**

декабрь/**2019**

Объективные данные до начало ГИБТ:

- **Состояние** средне-тяжелое за счет активности основного заболевания. Сознание: ясное. Положение: пассивное. Телосложение: нормостеническое, правильного питания. Рост – 162 см, вес – 65 кг. ИМТ 24,3.
- **Кожные покровы:** трещины с кровоточивыми ранами во всех отделах кожи кистей рук, уплотнение кожи со стягиванием в области живота, спины, шеи, которая не собирается в складку, шелушение кожи рук, стоп с массивным гиперкератозом, симптом «Кисета». Синдром Рейно, синюшность, некротические изменения в дистальных фаланг кистей.
- **Костно-суставная система:** пациент при ходьбе прихрамывает на правую ногу, припухлость в мелких суставах кистей, боли в локтевых и коленных суставах с ограничением движения.
- **Дыхательная система:** аускультативно: дыхание жестковатое, единичные хрипы, мелкие субкрепитации в нижних отделах. ЧДД 19 в мин.
- **Сердечно-сосудистая система:** аускультативно: тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 в минуту, пульс 88 в минуту, АД 150/70 мм.рт.ст. на обеих руках.
- **Пищеварительная система:** язык суховат, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень: не увеличена, по краю реберной дуги. Стул склонность к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, снижение диуреза нет.

Лабораторные данные: ОАК в динамике

Показатели	Нв	эрит р	лейк	тромб	п/я	с/я	моноц	лимф	СОЭ
в начале терапии	108	3,7	5,0	202	-	75	6	9	40
при выписке	111	4,1	4,8	168	-	82	9	9	35
через 2 мес	114	3,69	6,4	174	-	84	4	12	25

БАК: креатинин - 117-111-79 мкмоль/л, калий крови 4,2-4,5 ед/л, натрий 144-152-133 ед/л, общий белок 69-70 г/л, холестерин 6-5 ммоль/л, глюкоза в пределах 7,5 — 4,4 ммоль/л, АЛТ 16-6 Ед, АСТ 17-19 Ед, Общий билирубин 9,1 ммоль/л.

Коагулограмма: В пределах АЧТВ-35,8 - 38 сек, фибриноген-2,3-2,5 г/л, МНО-1,5 — 1,0, ТВ-18,2-13,8, ПТИ — 73,3 -96 %.
Д-димер — положительн о (700-600-388)

Иммунологические исследование: **АНА-положительно (7,1 при норме до 1,0),** АТ к ДНК дц — отрицательно (10), АТ к кардиолипину — отр., АТ к В2 гликопротеиду — отр., anti-U1RNP полож., SCL 70 отриц., АЦЦП отриц.
Кровь на ВИЧ — отр., маркеры гепатитов В и С - отр.

стационарные

Лабораторные данные: ОАМ в динамике

Дата	РН	От.пл.	белок	сахар	Эритроц.	Лейк.	Эпит.	Цил.
начало терапии	5.0	1015	0,2	нет	8-10	12-14	немного	Отс.
Через 1 месяц	5,2	1010	0,16	нет	7-9	12-14	немного	Отс.
Через 2 месяца	4,9	1014	0,15	нет	4-5	5-7	Незнач.	Отс.

Инструментальные методы исследования :



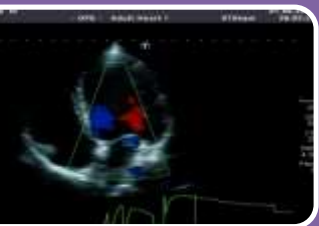
ЭКГ - синусовая тахикардия с ЧСС 102 уд/мин. Нормальное положение ЭОС.

ФГДС - рефлюкс эзофагит



Рентгенография ОГК Закл.: базальный пневмосклероз

КТ ОГК Закл.: хронический бронхит, пневмосклероз.



ЭхоКГ при поступлении: полости сердца не расширены. Гипокинеза нет. Сократительная функция ЛЖ удовлетворительное. Признаков ЛГ нет.
УЗИ ОБП и почек при поступлении: Диффузные изменения паренхимы печени и почек. УЗ-картина нефропатии с обеих сторон.

Критерии ССД ACR и EULAR 2013 г.	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	9
Утолщение кожи пальцев (только большой счет)	
Плотный отек пальцев	2
Склеродактилия всех пальцев (дистальнее пястнофаланговых суставов и выше проксимальных межфаланговых суставов)	4
Дигитальная ишемия (только большой счет)	
Язвочки	2
Рубчики	3
Телеангиоэктазии	2
Изменения на видеокапилляроскопии	2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких	2
Феномен Рейно	3
Специфические антитела (ACA, anti-Scl-70, anti-RNA pol III)	3
Если сумма баллов составляет 9 и выше, диагностируется системная склеродермия	

Типы аутоантител, выявляемые при системной склеродермии

Аутоантитела	Аутоантиген	Клинико-лабораторные ассоциации
ACA	Центромерный белок	•Встречается при CREST-синдроме; •Лимитированное поражение кожи; •Отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза; •Протективные для почечного склеродермического криза
anti-Scl-70	ДНК топоизомераза I	•Диффузное поражение кожи, дигитальные язвы •Рентгенологические признаки легочного фиброза •Высокая летальность
anti-RNA pol III	Мультибелковый комплекс РНК полимеразы III	•Тяжелое диффузное поражение кожи •Высокая частота склеродермического почечного криза
anti-Th/To	Мелкие ядерные нуклеопотеины, РНКаза Р и миелоид-связанного белка (mRP)	•Лимитированное поражение кожи •Интерстициальное поражение и фиброз легких •Легочная гипертензия
anti-U3RNP/Fibrillarin	Комплекс компонентов U3-RNP (U3-RNA,фибрилларин и др.)	•Тяжелое течение заболевания, •Диффузное поражение кожи, •Легочная гипертензия •Миозит •Поражение сердца
	Комплекс компонентов (U1-RNP, A, C	•Формирование “overlap”



после



Инфузия
ритуксимаба
суммарно 1000мг с 7
дневным
интервалом по 500
мг с
предварительной
премедикация
метилпреднизалона
125 мг,
антигистаминным
препаратом в
условиях кабинета
ГИБТ в ГРЦ,
переносит
удовлетворительно.

Регулярное
наблюдение у
ревматолога:
постоянный прием
ММФ 2000мг,
метилпреднизалон
снижена до 6 мг в
сутки, кальций
антогонисты 5мг,
дезагреганты 100
мг, курсы
алпростадила 20
мг .

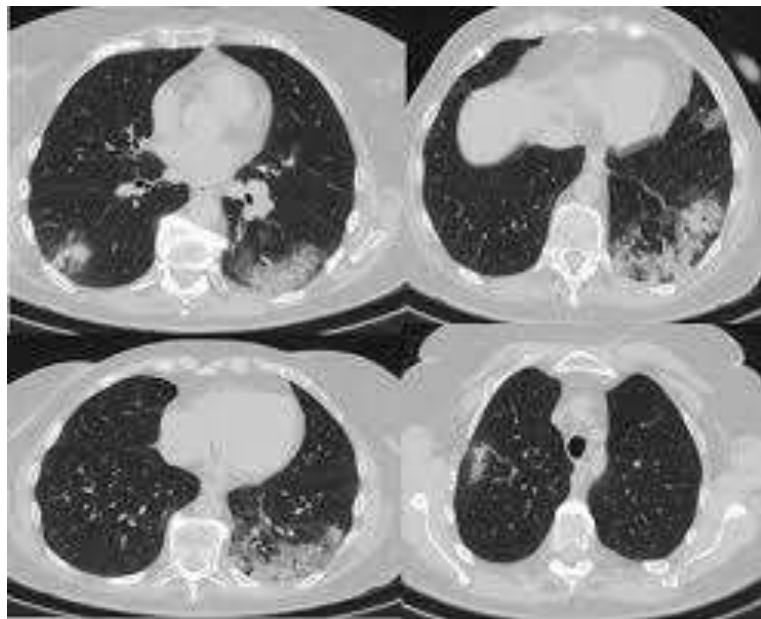
**Оценка эффективности
проведенной инфузии через
2 месяца :**

Объективно отмечается
уменьшение артрита (DAS 28
3б.), скованности, одышки,
уменьшения стягивания на
коже в области шеи, лица,
живота, исчезновения язвы,
отечности на руках, регрессии
проявлении кератоза,
улучшение общего
самочувствия, исчезновения
чувства комка в горле

января/2020

март/2020

Результаты КТ до и после:



Участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», прогрессирования изменении по типу «лоскутного одеяла».



Регресс
заболевания.



15 июля 2020г пациентка поступает в инфекционный стационар с подозрением на КВИ. После обследования в инфекционном стационаре выставлен диагноз: **КВИ, тяжелое течение, ПЦР РНК SARSCov2+, двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ 3. ОДН 3.**

На момент поступления повышение температуры тела до 39 С в течение 5 дней, одышка при покое, чувства нехватки воздуха, сатурация 81 %, поражение легких по КТ 55%.

Провела на лечении в профильном стационаре 16 койка дней, выписана с улучшением.

Со стороны ревматического заболевания продолжала метипред 6 мг постоянно, ММФ добавлен в терапию с сентября 2020г.

Контрольная КТ ОГК от октября 2020г: данных за пневмонию нет, очаги пневмосклероза.

02.10.2019 г. Консилиум в **составе д.м.н., проф. Исаевой Б.Г.**, зам. директора ГРЦ Омаровой К.С, зав. отд. Калыковой М.Б и Аташевой А.А.

После изучения всех обследовании, было решено возобновить терапию генно-инженерным препаратом - РИТУКСИМАБ по схеме.

Базисная терапия: микофенолат мофетил 2000 мг в сутки.

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия: ГКС 4-6 мг в сутки.

Симптоматическая терапия.

Показания к применению РИТУКСИМАБА

1. Неходжкинская лимфома
2. Хронический лимфолейкоз

3. Ревматоидный артрит:

— среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНО α , в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

4. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

— тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с ГКС.

Опыт применения Ритуксимаба при ССД из литературы

В открытом неконтролируемом исследовании 9 больных диффузной ССД с ранней стадией заболевания (средняя давность болезни 2 года) и ранее безуспешно леченных ЦФ не менее 6 мес, получили один курс РТМ (по 1 г через 2 нед) и динамически наблюдались до 36 нед (в среднем $16,7 \pm 12,6$ нед).

Наряду с клиническими параметрами оценивались биоптаты кожи до и через 6 мес после лечения. Дополнительно определяли концентрацию ИЛ 6 и BAFF в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

- ✓ Полученные через 6 мес результаты показали снижение кожного счета на 43% (21–64%), уменьшение индекса активности и тяжести болезни, а также достоверное снижение уровня ИЛ 6.
- ✓ При этом только у трех больных исходно в биоптатах кожи выявлены CD20-позитивные клетки. Эта работа также показала, что РТМ у больных с ранней быстро прогрессирующей ССД приводит к улучшению кожного синдрома и стабилизации органных функций. Это прослежено у 8 из 9 пациентов. Наименьший эффект был у наиболее длительно болеющего пациента.
- ✓ У включенных в испытание тяжело больных не отмечено прогрессирования или развития новых органных поражений.
- ✓ В одном случае, при клиническом ухудшении через 18 мес, был проведен повторный курс РТМ.
- ✓ Через год двум больным после быстрого восстановления уровня В-клеток в периферической крови были проведены повторные курсы РТМ – для предупреждения клинически очевидного обострения.

Обсуждая свой опыт, авторы отмечают, что у части больных В-клеток в кожных биоптатах не было, но клинический эффект был очевидным. Это означает, что динамика кожного фиброза на фоне В-клеточной деплеции не зависит напрямую от инфильтрации кожи В-клетками, скорее это связано с системными эффектами деплеции, учитывая сложные механизмы участия В-клеток в аутоиммунных реакциях.

Bosello S., De Santis M., Lama G. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up openlabel trial. Arthr Res Ther 2010;12:R54.

НАЗНАЧЕНИЕ ГИБТ

В любом случае решение о продолжении терапии или отмене ГИБП должно приниматься:

- ✓ индивидуально с оценкой общего статуса,
- ✓ наличия сопутствующих патологий (в частности сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и др.),
- ✓ тяжести течения основного заболевания,
- ✓ возможности отмены ГИБП с учетом риска потери его эффективности в дальнейшем («выживаемость терапии»),
- ✓ возможного влияния ГИБП на риск развития COVID-19 и иммунопатогенез коронавирусной инфекции,
- ✓ а также ориентируясь на эпидемиологическую обстановку в регионе проживания пациента

Заключение



В данном клиническом случае через месяц после введения РТМ диагностирована инфекция COVID-19 с двусторонней пневмонией, лихорадкой. Исход COVID-19 был благоприятным. Доступные немногочисленные данные литературы не дают оснований относить лечение РТМ к факторам тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.





Заключение

В клинической практике лечение больных с системными заболеваниями представляет собой **сложную** задачу и требует четкого индивидуального подхода к каждому пациенту, в связи с вариабельностью проявлений и сочетанием с различными сопутствующими заболеваниями.

Данный клинический случай демонстрирует, что выбор терапии у пациентов с перекрестным синдромом совершенствуется, и в реальной клинической практике приводит к благоприятному исходу.



*Благодарю за
внимание!*

