

УДК 616-092.19-039.42-053.2

**Т.В. Буднік<sup>1,2</sup>, О.М. Муквіч<sup>1</sup>, Л.І. Омельченко<sup>1</sup>, Н.М. Дяченко<sup>1</sup>**  
**Особливості ювенільного Rhipus-синдрому**  
**з ураженням нирок: аналіз літератури**  
**та власний досвід**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 7(135): 136-144. doi 10.15574/SP.2023.135.136

**For citation:** Budnik TV, Mukvich OM, Omelchenko LI, Diachenko NM. (2023). Features of juvenile Rhipus syndrome with kidney damage: literature analysis and own experience. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(135): 136-144. doi 10.15574/SP.2023.135.136.

Rhipus-синдром — рідкісне співіснування системного червоного вовчака (СЧВ) і ревматоїдного артриту (РА), характеризується симетричним ерозивним поліартритом і постійними деформаціями на додаток до клінічних і серологічних характеристик СЧВ. Його прогноз ще більше ускладнюється неврологічними і/або гематологічними, нефрологічними ураженнями, які різко знижують якість життя пацієнтів. Клінічні ознаки і наслідки Rhipus-синдрому можуть різнитися в дітей і дорослих.

**Мета** — ознайомити лікарів з особливостями діагностики, лікування та спостереження дітей із Rhipus-синдромом, важливістю ранньої діагностики ускладненого перебігу та інвалідизації.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок 15-річної дівчини з тяжким артритом, який маніфестував одночасно з клінічними та серологічними ознаками системного вовчака й у ранні терміни розвив вторинну нефропатію. Наявність ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) зі специфічними аутоантитілами до СЧВ дала змогу підтвердити діагноз Rhipus-синдром. Дитину лікували протиревматичним препаратом, що модифікує захворювання (метотрексат), стероїдами (метилпреднізолон), блокаторм рецепторів до ангіотензину II та іншими препаратами в комплексі лікування.

**Висновки.** Точна діагностика є ключем до правильного діагнозу та вибору тактики лікування, оскільки Rhipus-синдром є дуже рідкісним розладом із дуже обмеженою кількістю зареєстрованих випадків, але з ранньою реалізацією можливих ускладнень, як то ураження нирок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** Rhipus-синдром, Overlap-синдром, ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак, вторинна нефропатія, ураження нирок, діти.

**Features of juvenile Rhipus syndrome with kidney damage: literature analysis and own experience**

**T.V. Budnik<sup>1,2</sup>, O.M. Mukvich<sup>1</sup>, L.I. Omelchenko<sup>1</sup>, N.M. Diachenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>SEC «Institute of Biology and Medicine» KNU named after Taras Shevchenko, Kyiv

Rhipus syndrome is a rare coexistence of systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA), characterized by symmetrical erosive polyarthritis and permanent deformities in addition to the clinical and serological features of SLE. Its prognosis is further complicated by neurological, and/or hematological, nephrological lesions, which sharply reduce the quality of life of patients. Clinical signs and consequences of Rhipus syndrome may differ in children and adults.

**Purpose** — to acquaint doctors with the peculiarities of diagnosis, treatment, and observation of children with Rhipus syndrome, the importance of early diagnosis of complicated courses and disabilities.

**Clinical case.** The authors present a clinical case of a 15-year-old girl with severe arthritis, which manifested simultaneously with clinical and serological signs of systemic lupus and developed secondary nephropathy at an early stage. JIA with the presence of specific autoantibodies to SLE in this case confirms the diagnosis of Rhipus. The child was treated with a disease-modifying antirheumatic drug (Methotrexate), steroids (Methylprednisolone), an angiotensin II receptor blocker, and other drugs in the treatment complex.

**Conclusions.** Accurate diagnosis is the key to the correct diagnosis and choice of treatment strategy, as Rhipus syndrome is a very rare disorder with a very limited number of reported cases, but with the early realization of possible complications, such as kidney damage.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** Rhipus syndrome, Overlap syndrome, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, secondary nephropathy, kidney damage, children.

**Вступ**

Rhipus-синдром — це мало описане та недостатньо вивчене захворювання, при якому ознаки як ревматоїдного артриту (РА), так і системного червоного вовчака (СЧВ) з'являються в одного пацієнта, найчастіше послідовно. На сьогодні існує понад

200 захворювань, класифікованих як ревматичні захворювання, як ті, що реалізують мультисистемні запальні розлади, визначаються імунологічною дизрегуляцією, що зазвичай впливає на кістки, м'язи та суглоби. Клінічно їх можна визначити за болем, запаленням, скутістю, деформацією та різними рівнями інвалідності [6,8].

І хоча для системних аутоімунних розладів є визначені діагностичні критерії та рекомендації, близько 25% пацієнтів із подібними симптомами зазнають пізньої або помилкової діагностики й розвивають повноцінне захворювання із загостреннями та ускладненнями, спричиненими неповним або запізненим лікуванням. Наявність же кількох ревматичних захворювань в однієї людини особливо ускладнює діагностику. У літературі задокументовано кілька типів перехресного синдрому (Overlap-синдром). Це ситуація, коли два або більше захворювань можуть співіснувати, й одна хвороба часто має клінічну перевагу [2,6,9].

Rhupus-синдром, який поєднує клінічні та лабораторні аспекти РА і СЧВ, є одним із рідкісних і спорадично задокументованих поєднань. СЧВ і РА є системними аутоімунними ревматичними захворюваннями, які уражують численні органи та системи і мають унікальні клінічні та серологічні ознаки [8].

Термін «Rhupus» уперше використано у 1971 р. для позначення цього захворювання. За оцінками, поширеність Rhupus-синдрому становить приблизно від 0,01% до 2% дорослих пацієнтів із ревматичними захворюваннями [6,8]. Його визначено як деформуючий та ерозивний симетричний поліартрит, що супроводжується симптомами СЧВ, наявністю антитіл до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA), антитіл до екстрагованого ядерного антигену Smith (anti-Sm), ревматоїдного фактора (РФ) та наявністю або відсутністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) [2,8].

Типовий артрит, асоційований із СЧВ, рідко є ерозивним і відрізняється від РА. На відміну від пацієнтів із СЧВ, пацієнти з Rhupus-синдромом мають значно рідше ураження нирок, тоді як за літературними даними не виявлено відмінностей між нейропсихіатричними, шкірними та гематологічними ураженнями або серозитом [2,9].

Середній зареєстрований вік діагностування Rhupus-синдрому в дорослих становить приблизно 45 років, але перші симптоми з'являються в середньому у віці 35 років. Жінки страждають найбільше, на них припадає від 84% до 100% зареєстрованих пацієнтів [9,14].

У педіатричній практиці Rhupus-синдром також є рідкісним і незвичайним проявом поєднання СЧВ та ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА). Під час огляду літератури знайдено інформацію щодо наймолодшого віку дитини із

Rhupus-синдромом — 10 років [16]. Більшість авторів описують полісуглобове залучення (70% дітей), тоді як ерозійне ушкодження суглобів відмічається в 45% випадків [3,7]. Схоже, що клінічні ознаки і наслідки Rhupus-синдрому можуть різнитися в дітей і дорослих.

Враховуючи рідкісність і недостатність публікацій про цю хворобу в дітей, нами наведено опис клінічного випадку дівчини віком 15 років, якій встановлено діагноз Rhupus-синдрому із вторинним ушкодженням нирок.

**Мета** дослідження — ознайомити лікарів з особливостями діагностики, лікування та спостереження дітей із Rhupus-синдромом, важливістю ранньої діагностики ускладненого перебігу та інвалідизації.

### Клінічний випадок

*Дівчина 3.*, віком 15 років, госпіталізована до відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ) на початку березня 2023 року для верифікації діагнозу та визначення тактики терапії. Пацієнтка на момент огляду мала скарги на біль у дрібних і великих суглобах, зміну їхньої форми. До процесу залучені: колінні, гомілковостопні, променевозап'ястні суглоби з обох боків, правий кульшовий суглоб, п'ястно-фалангові та проксимальні міжфалангові суглоби I–III пальців правої кисті, I–IV суглобів пальців лівої кисті з утрудненням розгинання пальців обох кистей. Також турбував біль у стопах і в ділянках ахілових сухожилків.

З *анамнезу захворювання* відомо, що дитина хворіє з початку вересня 2022 року, коли вперше з'явилися скарги на підвищення температури тіла 37,1–37,8° С, почервоніння очей, біль, набряк, почервоніння та зміну форми колінних, гомілковостопних, променевозап'ястних суглобів, біль у стопі та в ділянках ахілових сухожилків, зміну форми п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів I–III пальців правої кисті, I–IV пальців лівої кисті, утруднення розгинання пальців кистей, біль у правому кульшовому суглобі. На цьому етапі виявлено підвищення С-реактивного білка (СРБ) до 48 мг/л (N<5 мг/л), РФ — 64 МО/мл (N<14 МО/мл).

Дитина госпіталізована до обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) за місцем проживання, де їй встановлено діагноз: Систем-

не ураження сполучної тканини (вірогідно, ювенільний ідіопатичний ентезит-артрит), активна фаза, ступінь активності II, рентгенологічна стадія (РС) I, функціональна здатність (ФН) I. Гломерулярне ураження нирок (на тлі основного захворювання) зі збереженою функцією нирок. Алергічний кератокон'юнктивіт очей. Хронічний вазомоторний риніт.

За даними лабораторних обстежень у стаціонарі виявлено таку запальну активність: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — до 40 мм/год, антинуклеарні антитіла (ANA) 1:320 (N<1:160), лейкоцитарний антиген людини (HLA) — B27 — негат., anti-dsDNA — негат. Виключено токсоплазмоз, хламідіоз, цитомегаловірус; однак були позитивні тести IgG до вірусу Епштейна–Барра — 11,8 (позит.) та IgG до герпетичної інфекції — 2,172 (позит.). Відмічено сечовий синдром із мікроеритроцитурією та малим рівнем протеїнурії (аналіз за Нечипоренко: лейкоцити —  $5,0 \times 10^6$ /л, еритроцити —  $28,75 \times 10^6$ /л, циліндри —  $0,75 \times 10^6$ /л), загальний аналіз сечі: білок — 0,34 г/л, добова протеїнурія — 0,023 г/добу. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) суглобів виявлено незначний синовіт колінних суглобів. Дитині призначено лікування: метотрексат — 20 мг підшкірно (п/ш) 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 500 мг № 3 внутрішньовенно (в/в), фізіолікування. Відмічено позитивну динаміку з нормалізацією температури тіла та усуненням суглобового синдрому. На амбулаторному етапі рекомендовано продовжити: метотрексат — п/ш 20 мг 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метипред — 8 мг 1 раз/добу (протягом 1 місяця з подальшим поступовим зниженням), еналаприл — 2,5 мг 1 раз/добу, дипіридамол — 50 мг 3 рази/добу.

Після перенесеної гострої респіраторно-вірусної інфекції в січні 2023 року виявлено погіршення стану: відновився суглобовий синдром (біль, набряк п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобів II–V пальців кистей (руку не могла зібрати в кулак), дефігурація колінних, гомілковостопних, променевоzap'ястних, ліктьових суглобів), гіпертермія (температура тіла — до  $37,8^\circ\text{C}$ ), епізод епісклериту лівого ока. Повторна госпіталізація до ОДКЛ за місцем проживання — 24.01.2023. Лабораторно підтверджено високий ступінь запальної активності: ШОЕ — 42 мм/год, СРБ — 96 мг/л, РФ — 240 МОд/мл, ANA+

(1:320), ANA — позит., anti-dsDNA — негат., anti-CCP — менше 0,8 Од/л (норма). Зберігався сечовий синдром у вигляді протеїнурії та еритроцитурії (добова протеїнурія — 0,024 г/добу; аналіз за Нечипоренко: лейкоцити —  $12,0 \times 10^6$ /л, еритроцити — на все поле зору (п/з)). За даними УЗД суглобів визначено незначний синовіт колінних суглобів, мінімальний синовіт правого гомілковостопного суглоба. Встановлено діагноз «ЮІА, серопозитивний поліартрит із системним початком, ANA+, акт. II, РС I, ФН II. Вторинний гломерулонефрит із сечовим синдромом, період клініко-лабораторних проявів». Проведено лікування: метотрексат — 20 мг п/ш 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — в/в 1000 мг № 3 із переходом на метилпреднізолон внутрішньо. На тлі лікування температура тіла нормалізувалася, суглобовий синдром регресував не повністю. Виписана 02.02.2023 з рекомендаціями: метотрексат — п/ш 20 мг 1 раз/тиждень, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 24 мг 1 раз/добу, еналаприл — 5 мг 1 раз/добу, 2-валентне залізо — 1 таблетка 1 раз/добу.

07.03.2023 дівчина госпіталізована до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для верифікації діагнозу та вибору тактики терапії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації з отриманням інформованої згоди пацієнтки.

*З анамнезу життя:* дитина народжена від II фізіологічної вагітності, II фізіологічних пологів у термін 40 тижнів. Маса тіла при народженні — 4270 г, зріст — 54 см. Отримувала грудне вигодовування до першого року життя. Росла і розвивалася відповідно до віку, від однолітків не відставала. Хворіла на гострі респіраторні захворювання 1–2 рази на рік. Протягом останніх 2 років турбував рецидивний афтозний стоматит (1–2 рази на місяць). Вакцинована за віком, без ускладнень, остання проба Манту з 2 ТО проведена у 2019 р. Медикаментозну, харчову алергії заперечує. Травми — перелом лівої променевої кістки у 2018 р., операцій не було. Сімейний анамнез не обтяжений.

*Об'єктивно на момент госпіталізації до відділення:* температура тіла —  $36,6^\circ\text{C}$ , частота серцевих скорочень (ЧСС) — 75 уд./хв, маса тіла — 65 кг, зріст — 175 см, індекс маси

тіла — 21,2; S=1,79. Загальний стан дитини середньої тяжкості. Дитина нормостенічної статури, задовільного харчування. Шкіра блідо-рожева, на обличчі, спині — папульозний висип, у періоральній ділянці — герпетичний висип. Видимі слизові оболонки рожеві, вологі. Нігтьові пластини не уражені, волосся не випадає. Язик рожевий, обкладений білим нальотом, зуби сановані. Периферичні лімфатичні вузли, підщелепні, шийні, надключичні збільшені до 0,5 см, безболісні, не спаяні з навколишніми тканинами, поодинокі. М'язовий тонус симетричний, збережений. Перкуторно — ясний легеневиий звук. Аускультативно дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, безболісний, доступний до поверхневої пальпації. Печінка — біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Сечопуск не порушений. Випороження фізіологічні. Незначна дефігурація проксимальних міжфалангових суглобів III–V пальців обох кистей, дещо дефігуровані п'ястно-фалангові суглоби обох стоп, суглоби не гарячі, не набряклі, активні та пасивні рухи в повному обсязі, функція збережена. Болісність остистих відростків відсутня, обмеженості рухів у хребті не спостерігається.

#### Діагностичні дослідження, проведені у відділенні

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 125 г/л, еритроцити —  $4,26 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити —  $11,24 \times 10^9$ /л, тромбоцити —  $333 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 17 мм/год; лейкоцитарна формула, %: еозинофіли — 1, нейтрофіли — 54, лімфоцити — 40, моноцити — 5, базофіли — 0.

Біохімічне дослідження крові: білірубін — 8,5 мкмоль/л, антистрептолізин-О — 10 од/л, холестерин — 5,26 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 16 од./л, аспартатамінотрансфераза — 18 од./л, сечовина — 6,67 мкмоль/л, білок — 67,0 г/л. СРБ — 2 мг/л, креатинін — 86 мкмоль, глюкоза — 5,55 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий час — 10,8 с, протромбіновий індекс — 104%, міжнародне нормалізоване відношення — 1,0, фібриноген — 4,5 г/л, фібрин — 20 мг, активний частковий тромбoplastиновий час — 25,7 с.

РФ: 67,3 МО/мл (N<14,0 МО/мл)

Антифосфоліпідні антитіла (APHL): антикардіоліпінові ( $\alpha$ CL) IgG — 2,4 GPL (N<10 GPL), антифосфодилсерінові ( $\alpha$ PS) IgG — 1,1 U/ml (N<10 U/ml); антифосфодилетанолінові ( $\alpha$ PE) IgG — 2,7 U/ml (N<12 U/ml).

Антитіла до ДНК: антитіла до одноланцюгової ДНК (ADNA) — 0,4 (N<1,1), anti-dsDNA — 0,4 (N<1,1).

Комплемент (C3 компонент): 1,26 г/л (N=0,9–1,8 г/л). Комплемент (C4 компонент): 0,2 г/л (N=0,1–0,4 г/л)

Вовчаковий антикоагулянт (LA) — скринінг — 37,2 с (N=31,0–44,0 с), підтверджуючий тест — 30,8 с (N=30–38,0 с), LA-AUTO — 1,21 (N=0,8–1,2). Кардіоліпін, антитіла IgG <2 Од/мл (негат.),  $\beta$ -2-глікопротеїд I, антитіла IgG <2 Од/мл (негат.), anti-dsDNA, антитіла IgG <0,5 МО/мл (негат.) ANA SmDP-S, антитіла IgG <0,7 Од/мл (негат.) ANA SS-A/Ro, антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.), ANA рибосомальний протеїн (Rib-P), антитіла IgG — 0,6 Од/мл (негат.), ANA U1-рибонуклепротеїн (U1RNP), антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.), ANA ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA), антитіла IgG <0,3 Од/мл (негат.)

Цистатин С — 1,17 мг/л (N=0,59–1,41 мг/л), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 70 мл/хв/1,73 (N>90).

Транспорт солей. Венозна кров: сечова кислота — 314 мкмоль/л (N=167–339 ммоль/л), кальцій — 2,44 ммоль/л (N=2,18–2,6 ммоль/л), фосфор — 1,12 ммоль/л (N=0,93–1,64 ммоль/л). Добова сеча: оксалати — 22,32 мг/24 г (N=17,5–35,1 мг/24 г), рН — 6,00 (N=5,0–6,5), кальцій — 3,0 ммоль/24 г (N=2,5–7,5 ммоль/24 г), фосфор — 19,4 ммоль/24 г (N=13–42 ммоль/24 г), сечова кислота — 4083 мкмоль/24 г (N=1200–5900 мкмоль/24 г).

Бакпосів із зіву: *St. aureus* — од. к-ть, *St. viridans* — знач. ріст, *Neisser. perf.* — скуд. ріст, коринебактерії — скуд. ріст, гриби роду *Candida* — од. к-ть.

Визначення антигенів респіраторних вірусів: (Ag) аденовірус — не виявл., (Ag) грип — не виявл., (Ag) парагрип — (++), (Ag) РС — не виявл., (Ag) *P. pneumonia* — не виявл.

Аналіз сечі (08.03.2023): питома вага — 1030, білок — 0,66 г/л, глюкоза — 0, еритроцити не змінені — 10–15 у п/з, лейкоцити — 4–6 у п/з, епітелій плоский — 3–4 у п/з, зернисті циліндри — 0–1 у п/з.

Добова сеча (09.03.2023): 1300 мл. Білок — 0,66 г/л, цукор не виявлено.

Добова сеча (17.03.2023): 1000 мл. Білок — 0,33 г/л, цукор не виявлено.

Аналіз сечі за Зимницьким: денний діурез — 290 мл, нічний діурез — 160 мл, питома вага — 1015–1030.

Аналіз урогенітальних виділень (20.02.2023): лейкоцити — 40–50 у п/з, слиз густо покриває п/з, епітелій — 3–4 у п/з, мікрофлора палички у п/к, слиз у помірній кількості, елементи дріжджових грибів, «ключові клітини», диплококи, трихомонади не виявлено.

Копрограма: яйцеглист не виявлено, простіші не виявлено, нейтральний жир — «+++», жовчні кислоти — не виявлено, р-я Грегерсена негативна.

Електрокардіографія (ЕКГ): синусова аритмія. ЧСС — 88 уд./хв. Інтервал R-R (с) — 0,74–0,63. ЧСС — 82–95 уд./хв. Нормальне положення ел. осі серця: 64 град. ЕКГ у межах норми.

УЗД органів черевної порожнини, нирок: УЗ-ознаки реактивних змін паренхіми печінки, тканини підшлункової залози. УЗ-ознаки застійних явищ у жовчному міхурі.

УЗД щитоподібної залози: розміри щитоподібної залози перевищують вікову норму на 11%.

Ехокардіографія: систолічна функція міокарда лівого шлуночка не порушена, фракція викиду — 75%, порожнини серця не збільшені, у порожнині лівого шлуночка — діагональна хорда.

УЗД суглобів: УЗ-ознаки зниження висоти хряща колінних суглобів. УЗ-ознаки ексудативно-проліферативного синовііту колінних суглобів (верхній заворот справа розширений до 5,1 мм, зліва — до 5,3 мм, синовіальна оболонка справа потовщена до 2,3 мм, зліва — до 3,1 мм). УЗ-ознаки зниження висоти хряща гомілковостопних суглобів. УЗ-ознаки ексудативного синовііту гомілковостопних суглобів (суглобова порожнина розширена справа до 5,1 мм, зліва — до 4,3 мм, суглобова порожнина I пальця правої стопи розширена до 2,7 мм). УЗ-ознаки ексудативного синовііту п'ястно-фалангового суглоба I пальця правої стопи. УЗ-ознаки незначного ексудативного синовііту п'ястно-фалангових суглобів II–III пальців правої кисті та II–IV пальців лівої кисті (до 1,5 мм). УЗ-ознаки зниження висоти хряща кульшових суглобів. УЗ-ознак патології м'яких тканин ліктьових суглобів не виявлено.

Консультована спеціалістами: нефрологом, гінекологом, окулістом, дерматологом, ендокринологом, медичним психологом.

З урахуванням усього вищезазначеного встановлено клінічний діагноз: Rhus-синдром (ЮІА+СЧВ з ураженням колінних, гомілковостопних, п'ястно-фалангових, проксималь-

них міжфалангових суглобів II–IV пальців кистей, п'ястно-фалангового суглоба I пальця правої стопи), РФ+, ANA+, акт. II, хронічне захворювання нирок (ХЗН) I–II ст. Вторинна нефропатія з порушенням функції нирок. Рецидивний афтозний стоматит. Функціональний розлад біліарного тракту. Вульвіт. Акне.

Проведено лікування: дієта № 7, збагачена кальцієм, риб'ячим жиром, рослинною клітковиною, з обмеженням простих вуглеводів, жирних сортів м'яса, бульйонів. Полоскання ротової порожнини лужним розчином після кожного вживання їжі. Медикаментозно: метотрексат — 20 мг 1 раз/тиждень п/ш, фолієва к-та — 10 мг 1 раз/тиждень, метилпреднізолон — 36 мг/добу протягом 4 тижнів із поступовим зниженням дози на 2 мг кожні 2–1 тижні, олмесартан медоксоміл — 10 мг 1 раз/добу, дипіридабол — 50 мг 3 рази/добу, омепразол — 20 мг вранці, карбонат кальцію — 500 мг 1 раз/добу, вітамін D<sub>3</sub> — 2000 МО/добу, Омега-3 — по 2 к./добу протягом 1 місяця, далі — 1 к./добу протягом 2 місяців, препарат артишоку — по 1 т. 3 рази/добу.

### Обговорення

Перехресний синдром, або Overlap-синдром, між двома або більше аутоімунними захворюваннями в одного пацієнта не є поширеним явищем, і деякі дослідження показують, що ці пацієнти відрізняються від пацієнтів з одним захворюванням з точки зору прояву, прогнозу та стратегії лікування [10]. Поєднання системних захворювань в одного пацієнта швидше трапляються за участю СЧВ, але критерії класифікації часто не ефективні в цьому контексті, особливо коли ознаки захворювання з'являються послідовно [5].

Близько 5–30% випадків СЧВ повідомляють про перекриття симптомів, з яких при РА вони спостерігаються лише в 1% випадків [9,14]. Rhus-синдром — таке рідкісне захворювання, при якому симптоми СЧВ і РА перекривають один одного. Поширеність цього захворювання в дітей становить лише 0,09% [7,12].

Отже, нечасто РА і СЧВ співіснують, щоб спричинити Rhus-синдром. Зважаючи на відсутність специфічних критеріїв, що описують цю сутність, виявити таких пацієнтів складно [4]. Повідомляється, що цей синдром частіше трапляється в жінок і здебільшого починається з ревматоїдних симптомів, а потім прогресує до СЧВ. І навпаки, повідомлення про

Таблиця 1

Клініко-лабораторні ознаки Rhipus-синдрому, попередньо описані в літературі [5,8,10]

Автор, рік	Дизайн дослідження (назва методу)	Кількість пацієнтів	APCAs +	RF +	ANA +	anti dsDNA +	anti SM +	C3 та/або C4	Ерозивний артрит	Позасуглобові прояви	Ниркові прояви	Шкіряні прояви	Неврологічні прояви	Гематологічні прояви	Васкуліти
Gul Devrimsel et al. 2018	Клінічних ситуацій	3	3	3	3	2	1	1	0	Так	0	3	0	0	0
Alopinar Y et al. 2017	Клінічний випадок	1	1	0	1	1	1	1	0	Так	0	1	0	0	0
Min et al. 2015	Клінічний випадок	1	1	1	0	1	0	1	1	Так	0	0	0	1	0
Shovman et al. 2015	Клінічних ситуацій	3	1	3	3	3	1	1	3	Так	0	3	0	2	0
Liu et al. 2014	Ретроспективний випадок - контроль	51	27	41	51	24	6	-	51	Так	29	26	1	43	0
Li et al. 2014	Ретроспективний випадок - контроль	56	19	51	-	39	18	30	56	Так	22	44	4	28	0
Tani et al. 2013	Проспективний випадок — контроль	10	5	4	10	5	0	6	10	Так	2	7	1	6	0
Nakamura et al. 2013	Клінічний випадок	1	1	-	1	1	1	-	0	Так	1	0	0	1	0
Hachicha et al. 2012	Клінічних ситуацій	2	2	2	2	1	1	0	1	Так	0	1	0	2	0
Malaise et al. 2012	Ретроспективний	6	6	6	6	5	0	1	3	Так	1	1	0	0	0
Sciascia et al. 2012	Клінічний випадок	1	1	1	1	1	0	-	1	Так	0	1	1	0	0
Vocavente et al. 2011	Клінічних ситуацій	4	3	3	4	4	0	-	4	Так	1	0	0	4	3
Pipili et al. 2009	Клінічний випадок	1	-	-	1	1	0	-	1	Так	1	0	0	1	0
Hernandez et al. 2006	Клінічних ситуацій	8	-	8	8	-	-	-	3	Так	3	0	1	0	3
Amercua Guema et al. 2006	Поперечних зрізів	7	6	5	7	4	1	-	-	Так	2	15	1	7	0
Simon et al. 2002	Ретроспективний випадок — контроль	22	-	22	22	22	0	-	22	Так	5	50	0	19	0

одночасні симптоми є рідкісними. За деякими повідомленнями, клінічні ознаки СЧВ часто починаються між 4 і 7-м роками після розвитку у пацієнта РА [13].

Клінічними ознаками Rhipus-синдрому, про які найчастіше повідомляють, є ерозивний поліартрит, ревматоїдні вузлики, висипи на вилицях, фоточутливість, алопеція та наявність конституціональних симптомів. Рідко повідомляють про ураження нирок і неврологічне ураження [8,9].

В одному з літературних оглядів із приводу існуючої інформації щодо Rhipus-синдрому аналізували 16 різних досліджень із загальною кількістю 176 хворих. За отриманими даними, ерозивний артрит спостерігали в 155 (88%)

хворих, тільки в одному дослідженні ерозію суглоба не враховували. Гематологічні та шкіряні порушення (64% і 86%, відповідно) були найчастішими позасуглобовими проявами СЧВ. У незначній кількості пацієнтів відзначали основні системні ознаки, такі як ниркові (67 хворих, 38%) і неврологічні (9 хворих, 5%) розлади, васкуліт (6 хворих, 3%) і серозит (43 хворих, 24%).

У всіх роботах вивчали наявність аутоантитіл, специфічних для СЧВ, у тому числі ANA, анти-dsDNA і anti-Sm. Тільки 67% пацієнтів мали позитивний результат на ANA (119/176), у 64% були виявлені анти-dsDNA у сироватці (113/176) та у 17% були позитивні anti-Sm. Тільки в двох дослідженнях не аналізували

Опубліковані випадки ураження нирок при Rhusus-синдромі

Автор	Кількість пацієнтів із Rhusus-синдромом, абс.	Ураження нирок, абс./%
Li J. et al.	56	22/39,3
Liu et al.	51	29/56,9
Frade-Sosa et al.	40	4/10
Simon et al.	22	5/22,7
Cohen et al.	11	8/72,7
Brand et al.	11	7/63,6
Tani et al.	10	2/20
Fernandez et al.	8	3/37,5
Martinez et al.	8	3/37,5
Pichilingue et al.	7	5/71,4 Class IV lupus nephritis
Panush et al.	6	1/16,7
Benavente et al.	4	1/25
Roy et al.	1	1 Class IV lupus nephritis
Zhao XJ et al.	1	1 Class IV lupus nephritis

ANA або анти-dsDNA. У 12 з 16 досліджень перевіряли наявність anti-CCP антитіл, про які повідомляли в 73 (41%) пацієнтів, РФ виявили у 149 (84%) пацієнтів (табл. 1) [5,8,10].

Отже, спостерігається сильна гетерогенність елементів, що враховуються для встановлення Rhusus-синдрому, що відображає відсутність консенсусу та затверджених критеріїв для визначення захворювання. Rhusus-синдром може бути агресивним та інвалідним станом, і гармонізація критеріїв класифікації може являти собою важливий крок до поліпшення лікування таких пацієнтів.

Водночас у більшості описаних випадків спочатку спостерігалися прояви РА, а потім СЧВ, як, наприклад, у дослідженні J. Li та співавт., 83,9% випадків Rhusus-синдрому починалися з РА [10]. Навіть у нашої пацієнтки захворювання клінічно починалося з проявів ЮІА, але з позитивними тестами на СЧВ та ознаками ураження нирок вже в дебюті. Поряд із симетричним і двобічним полісуглобовим синдромом у хворої був високо позитивний РФ, діагностично високий титр ANA, незначне підвищення LA, незначна еритроцитурія з протеїнурією малого рівня. Наявні ознаки захворювання в пацієнтки відповідали 12 балам клініко-імунологічних класифікаційних критеріїв ACR/EULAR (2019) діагностики СЧВ, вона одночасно мала клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки РФ. У динаміці захворювання відмічалася сталість еритроцитурії, підростання рівня про-

теїнурії до 0,66 г/добу та зниження ШКФ до 70 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (норма - 90-120 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Досить довго панувала думка, що СЧВ і РА мають суттєво різні імунопатогенні механізми. РА переважно пов'язаний з імунною відповіддю Th<sub>1</sub>, тоді як СЧВ - з імунною відповіддю Th<sub>2</sub>. У пацієнтів із РА, імовірно, існують різні фактори, що пояснюють можливість такого співіснування. Деякі дослідження показують роль поляризації імуногенних Т-клітин, комплексу HLA і гормональних факторів [16].

Отже, місце, яке посідає Rhusus-синдром у спектрі аутоімунітету, було і залишається предметом дискусії, але зростає кількість доказів, які вказують на справжнє збігання між СЧВ і РА. Попереднє дихотомічне уявлення про СЧВ і РА, що мають два різні патофізіологічні механізми, зараз піддається сумніву через останні дані генетичних досліджень, що підтверджують існування спільних генетичних факторів ризику для двох захворювань, через спільний епітоп при РА та СЧВ [7].

Аналіз літературних джерел висвітлює досвід деяких авторів, які стикалися з ураженням нирок у випадках Rhusus-синдрому, що проявлялося вовчаковим нефритом або іншими ураженнями нирок (табл. 2).

Як видно з ретроспективного дослідження Pichilingue та співавт., з 7 хворих на Rhusus-синдром 5 пацієнтів мали гломерулонефрит IV класу з протеїнурією, що коливалася від 288 до 2560 мг/добу [8]. J. Li та співавт. описа-

ли 1 пацієнтку з Rhupus-синдромом та криоглобулінемією, пов'язаною з пошкодженням нирок, і 22 (39,3%) пацієнти з Rhupus-синдромом, що сформувавши ниркову недостатність [2,8]. Подібні дослідження засвідчили певну кореляцію ( $p=0,002$ ) ураження нирок у пацієнтів із Rhupus-синдромом. Отже, нирковий стан пацієнтів із Rhupus-синдромом може погіршуватися і прогресувати до ниркової недостатності, якщо не вжити своєчасних заходів.

Порушення ниркових параметрів зумовлює обов'язкову біопсію нирки, яка б виявила вовчачковий нефрит або, можливо, інший тип ушкодження нирок, бо етіологія нефротичних змін у таких пацієнтів не досліджена. Пошкодження нирок може бути наслідком токсичної дії нестероїдних протизапальних засобів при РА або результатом пошкодження, спричиненого відкладенням імунокомплексу в нирковій системі [11,15].

Результати діагностичних процедур мають дуже важливе значення для встановлення остаточного діагнозу захворювання. Виявлено, що гени програмованої клітинної смерті 1 (PDCD1), перетворювачі сигналу та активатори транскрипції 4 (STAT4), Fc-рецептор-подібний ген 3 (FCRL3) і рецептор білкової тирозин фосфатази 22 (PTPN22) пов'язані з РА та СЧВ. Деякі дослідження свідчать, що пацієнти з Rhupus-синдромом мають значно вищі рівні алелей людського лейкоцитарного антигену (HLA)-DR1 і HLA-DR2 [3,7,16]. Подібні генетичні дослідження поки що не можуть бути використані в рутинній практиці через високу вартість.

Фінансові обмеження не дали змоги і нашій пацієнтці зробити біопсію нирки і/або генетичний тест, що певною мірою ускладнювало терапевтичний вибір.

На цей час наша пацієнтка виявляє позитивну динаміку захворювання у відповідь на застосовану патогенетичну терапію: добре самопочуття, відсутність скарг на суглобовий синдром, негативні тести на СЧВ, відсутність еритроцитурії, мала протеїнурія (0,033-0,066 г/л). Вона продовжує отримувати метотрексат у дозі 20 мг п/ш 1 раз/тиждень із фолієвою кислотою 10 мг/тиждень перорально, добова доза метилпреднізолону на сьогодні становить 12 мг/добу, також отримує ринопротекторну та іншу супровідну терапію. Ми продовжуємо моніторити стан пацієнтки та не виключаємо перегляд терапії за необхідності, тобто дотримуємося суто індивідуального підходу.

На сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендацій лікування Rhupus-синдрому, а тим більше з ускладненням із боку нирок. Кортикостероїдна терапія в поєднанні з метотрексатом або із синтетичними протималярійними препаратами показують ефективність у попередніх роботах [10,16]. Але обмежена кількість клінічних випадків навіть найефективніший режим лікування не робить стандартом. Попередні автори застосовували режим лікування, якого дотримуються при ерозивній артропатії, як при РА, який включає метотрексат або інші хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, кортикостероїди та імунодепресанти.

За словами деяких авторів, anti-CCP антитіла можуть відігравати патогенну роль у появі значних ерозій. Припускають, що пацієнти з СЧВ із позитивними антитілами до anti-CCP частіше страждають на ерозивний артрит [1,15]. Поліартикулярна, ерозивна та серопозитивна запальна картина виправдовує застосування кортикостероїдів і метотрексату для лікування суглобового запального процесу та купірування конституціональних симптомів. Інші ліки, які можуть бути корисними, особливо якщо є ознаки ураження нирок, — це мофетил мікофенолату та біологічна терапія. Таким чином, коли метотрексат адекватно не контролює ерозивний РА, як то фаза загострення і/або поява нових симптомів СЧВ, можна запровадити біологічну терапію [2,8]. Уніфікованих перевірених критеріїв лікування та доказової стратегії подальшого спостереження не існує, і реальний тягар інвалідації пацієнта не відомий. Отже, щоб уникнути несприятливих наслідків та ускладнень, слід постійно оцінювати клінічні та лабораторні ознаки перебігу Rhupus-синдрому.

## Висновки

Rhupus-синдром, або накладання РА в дітей з ЮІА та СЧВ, має різні клінічні та серологічні характеристики. У міру прогресування ерозивного ураження суглоба руйнується більше суглобової тканини, що збільшує ступінь ураження. Незважаючи на те, що захворювання є рідкісним, розуміння його різноманітних клінічних проявів і діагностичних особливостей має вирішальне значення для швидкої діагностики, уникнення відкладеного лікування та мінімізації наслідків. Слід провести більше досліджень щодо залучення нирок до цього явища



перекриття, бо ураження нирок ускладнює його прогноз. На сьогодні немає одностайної думки щодо рекомендації лікування Rhupus-синдрому. Отже, існує потреба в чітких, недвозначних

рекомендаціях щодо діагностики та лікування Rhupus-синдрому.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. (2006). Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhumus': A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 8(5): R144.
2. Amezcua-Guerra LM. (2009). Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion? *J Rheumatol.* 36(1): 04–06.
3. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. (2011). Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report. *Rheumatology International.* 31(5): 695–698.
4. Beck LH, Salant DJ. (2013). Causes and diagnosis of membranous nephropathy. *UpToDate B, DS (Ed), editor: UpToDate, Waltham, MA.*
5. Benavente EP, Paira SO. (2011). Rhupus: Report of 4 cases. *Rheumatol Clin.* 7(5): 333–335.
6. Bennett R. (2017). Overlap syndromes. *Kelley's Textbook of Rheumatology, 9<sup>th</sup> ed.:* 1431–1448.
7. Cavalcante EG, Aikawa NE, Lozano RG, Lotito AP, Jesus AA, Silva CA. (2011). Chronic polyarthritis as the first manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 20(9): 960–964.
8. Fernández A, Quintana G, Rondón F, Restrepo JF, Sánchez A, Matteson EL et al. (2006). Lupus arthropathy: A case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol.* 25(2): 164–167.
9. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M et al. (2013). Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev.* 12(3): 363–373.
10. Li J, Wu H, Huang X, Xu D, Zheng W, Zhao Y et al. (2014). Clinical analysis of 56 patients with Rhupus syndrome: Manifestations and comparisons with systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore).* 93(10): e49.
11. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV et al. (1996). Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 276(6): 466–469.
12. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Morales JR, Varela JA. (2002). Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus.* 11(5): 287–292.
13. Solis Cartas U, Martínez Larrarte JP, Prada Hernández DM, Gómez Morejón JA, Valdés González JL, Molinero Rodríguez C. (2017). Rhupus syndrome. A rare combination. *Rev Colomb Reumatol.* 24(4): 237–241.
14. Tani C, D'Aniello D, DelleSedie A, Carli L, Cagnoni M, Possemato N et al. (2013). Rhupus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev.* 12(4): 537–541.
15. Zhao XJ, Wei T, Dong B, Jia Y, Wang M. (2015). Renal damage caused by Rhupus syndrome associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis and cryoglobulinemia. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 47(5): 870–874.
16. Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. (2013). RHUPUS syndrome in children: A case series and literature review. *Case Rep Rheumatol:* 1–4.

## Відомості про авторів:

**Буднік Тетяна Василівна** — д. мед. н., доц. каф. фундаментальної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» КНУ ім. Т. Шевченка. Адреса: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 2. Лікар-консультант нефролог дитячий ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Scopus Author ID: 57218434436. Web of Science Researcher ID: AAP - 4591-2021. <https://orcid.org/0000-0003-3956-3903>.

**Муквіч Олена Миколаївна** — д. мед. н., професор, зав. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

**Омельченко Людмила Іванівна** — д. мед. н., проф., гол. н. с. відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

**Дяченко Ніна Михайлівна** — аспірантка, лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог відділення ревматичних хвороб, преморбідних та коморбідних станів ДУ «ПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. Стаття надійшла до редакції 29.08.2023 р., прийнята до друку 18.11.2023 р.