

УДК 616-018.2-024.84-08-039.57

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Клиническое наблюдение пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани в амбулаторной практике

Н. Н. Спода¹, О. Л. Никифорова², Д. С. Горбач², Н. В. Лин²

¹Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны,
г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Системные заболевания соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний с неясной этиологией, патогенез которых представлен аутоиммунным процессом, гетерогенной клинической картиной и переменным течением. Чаще всего в клинической практике встречаются классические варианты заболевания, не вызывающие трудностей в их верификации. Но у части пациентов присутствуют признаки, характерные для разных заболеваний соединительной ткани. Такое сочетание признаков получило название смешанного заболевания соединительной ткани, или «перекрестного синдрома» (Overlap-синдром). Полиорганный характер клинической картины заболевания представляет диагностическую трудность для клинициста и приводит к поздней постановке диагноза, малоэффективной терапии, инвалидизации пациента.

В статье представлен клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациента среднего возраста. Проведен анализ литературных источников, клинических данных, результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, клинический случай

Вклад авторов. Горбач Д.С.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Лин Н.В.: описание клинического случая, подготовка текста статьи; Никифорова О.Л.: обзор публикаций по теме статьи, клиническое наблюдение за пациентом, анализ данных статьи; Спода Н.Н.: клиническое наблюдение за пациентом, редактирование статьи, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Спода НН, Никифорова ОЛ, Горбач ДС, Лин НВ. Клиническое наблюдение пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани в амбулаторной практике. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):129–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Clinical observation of a patient with mixed connective tissue disease in an outpatient practice

Natalya N. Spoda¹, Olga L. Nikiforova², Darya S. Gorbach², Nikolay V. Lin²

¹Gomel University Clinic - regional hospital for disabled people of the Great Patriotic War,
Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Systemic connective tissue diseases are a heterogeneous group of diseases with unclear etiology, the pathogenesis of which is represented by an autoimmune process, a heterogeneous clinical picture and a variable course. Classical variants of the disease that do not cause difficulties in their verification are most common in clinical practice. But some patients have signs characteristic of various connective tissue diseases. This combination of symptoms is called mixed connective tissue disease or “cross syndrome” (Overlap-syndrome). The multi-organ nature of the clinical picture of the disease presents a diagnostic difficulty for the clinician and leads to late diagnosis, ineffective therapy, and disability of the patient.

The article presents a clinical case of mixed connective tissue disease in a middle-aged patient. An analysis of literary sources, clinical data, and laboratory results was carried out.

Keywords: mixed connective tissue disease, clinical case

Author contributions. Gorbach D.S.: reviewing publications on the topic of the article, preparing of the text of the article; Lin N.V.: presenting the clinical case, preparing of the text of the article; Nikiforova O.L.: clinical observation of the patient, analysis of article data, editing of the text of the article; Spoda N.N.: editing of the text of the article, checking critical content.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Spoda NN, Nikiforova OL, Gorbach DS, Lin NV. Clinical observation of a patient with mixed connective tissue disease in outpatient practice. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):129–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Введение

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), или синдром Шарпа, — это системное заболевание соединительных тканей, характеризующееся сочетанием признаков системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), полимиозита (ПМ), дерматомиозита (ДМ), ревматоидного артрита (РА) и наличием антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП) в высоких титрах [1–4].

Данных о СЗСТ в литературных источниках недостаточно. Так, на январь 2024 г. на ресурсе PubMed по ключевой фразе «Mixed connective tissue disease» обнаружено всего лишь 3153 статьи.

Частота встречаемости СЗСТ в мире составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения. Соотношение женщин и мужчин, по данным разных авторов, колеблется от 3:1 до 16:1. Пик заболеваемости приходится на 28–48 лет [4]. Данные о распространенности СЗСТ в Республике Беларусь отсутствуют.

Смешанное заболевание соединительной ткани впервые было описано G. C. Sharp и соавт. в 1972 г. у пациентов с наличием высокого титра анти-U1-РНП антител в сыворотке крови и сочетанием клинической картины СКВ, ССД и ПМ [4, 5].

В последующем изучением СЗСТ как нозологической единицы занимались D. Alarcon-Segovia, R. Kasukawa, M. F. Kahn и S. Cappelli. За время наблюдения за пациентами с СЗСТ данными авторами был разработан ряд отличительных признаков, которые и легли в последующем в основу классификационных критериев диагностики данного заболевания.

Несмотря на исследования, проведенные в разных странах, патогенез заболевания до конца не изучен. СЗСТ относится к аутоиммунным заболеваниям с выработкой высоких титров анти-U1-РНП антител в сыворотке крови [6–8]. Alarcon-Segovia D. была предложена теория, согласно которой антитела анти-U1-РНП вызывают гибель Т-супрессоров, взаимодействуя с ними через Fc-рецепторы, что приводит к пролиферации Т-хелперов и активации В-лимфоцитов, за-

пуску аутоиммунных процессов [9]. У пациентов, страдающих СЗСТ, была выявлена генетическая предрасположенность, ассоциированная с HLA-DR4, HLA-DQB1 фенотипами. Частота определения этих антигенов у пациентов с СЗСТ составляет от 52 до 66 % по данным разных авторов [6, 7, 8].

Клинические проявления СЗСТ отличаются полиморфизмом и динамичностью. Для раннего периода заболевания характерны синдром Рейно и склеродактилия, в разгар заболевания — поражение легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Синдром Рейно и склеродактилия опережают поражение висцеральных органов от нескольких месяцев до трех лет. Склеродактилия представлена в виде отека кистей, «сосискообразных» пальцев, также у части пациентов могут наблюдаться уплотнение кожи лица, дигитальные некрозы, телеангиэктазии, нарушение пигментации, эритематозная сыпь и фоточувствительность. К ранним симптомам СЗСТ относят поражение суставов и мышц, которое присутствует у 60–70 % пациентов и представлено в виде полиартралгии, артритов и миозитов (40–90 % пациентов) [2, 4].

Поражение легких выявляется у 85 % пациентов, является одной из причин смертности при СЗСТ и проявляется в виде фиброза, интерстициального поражения легких или легочной артериальной гипертензии [4, 10]. У 66–74 % пациентов при СЗСТ наблюдается вовлечение желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенным клиническим проявлением является дисфункция пищевода (нарушение моторики, рефлюкс). В литературных источниках также описаны случаи перфорации кишечника, энтеропатий, панкреатита, диареи и др. Частота поражения сердца варьирует от 13 до 65 %. Клинически поражение сердца представлено в виде перикардита, миокардита, нарушения ритма сердца и диастолической дисфункции левого желудочка. Поражение нервной системы у пациентов с СЗСТ встречается редко и проявляется в виде невропатии тройничного нерва, асептического менингита, психоза [2, 4, 6].

Изменения лабораторных показателей представлены в виде лейкопении, анемии хронического заболевания, гипергаммаглобулинемии, реже встречается тромбоцитопения [10].

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев. Для диагностики СЗСТ используют критерии Sharp (1972), Alarcon-Segovia (1987), Kasukawa (1987) и Kahn (1989). Они отличаются своей чувствительностью и специфичностью. По данным К. J. John и соавт., наиболее чувствительными являются диагностические критерии Kasukawa, наибольшая специфичность у критериев Alarcon-Segovia и Kahn [11].

К диагностическим критериям Alarcon-Segovia относят серологический критерий (наличие анти-U1-РНП > 1:1600) и клинические критерии: отечность кистей, синовит, миозит, синдром Рейно и акросклероз с/без проксимальной склеродермии. Диагноз считается достоверным при наличии серологического и трех клинических критериев [5, 11, 12].

К диагностическим критериям Kahn также относят серологический критерий (наличие анти-U1-РНП > 1:1200) и следующие клинические критерии: синдром Рейно, синовиты, миозит и отечность пальцев. Диагноз считается достоверным при наличии серологического критерия, синдрома Рейно и двух из остальных трех клинических критериев.

Наличие анти-U1-РНП антител в сыворотке крови недостаточно для постановки диагноза СЗСТ, в симптоматике также должны присутствовать типичные клинические проявления [5, 11, 12].

Рандомизированные контролируемые исследования по поводу терапии СЗСТ не проводились. Целью терапии является контроль симптомов над теми клиническими проявлениями, которые присутствуют у пациента. Клинические проявления воспалительного характера (лихорадка, миозиты, артриты, кожная сыпь) поддаются терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикостероидами. Проявления склеродермического характера в виде склеродактилии, поражения пищевода, синдрома Рейно, интерстициального поражения легких требуют назначения цитостатической иммуносупрессивной терапии. Чаще из иммуносупрессивных препаратов используют циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат или лефлуноמיד [4]. В литературных источниках также описаны случаи применения генноинженерных биологических препаратов (ритуксимаб, тоцилизумаб) с умеренным положительным эффектом. Оценка эффективности данной группы препаратов в терапии СЗСТ затруднена из-за редкого наблюдения их применения [4].

Случай из клинической практики

Пациентка, женщина, 54 года, наблюдается в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника» (ГУЗ «ГЦГКП»), филиал № 12, с 2011 г. Из анамнеза жизни: вредные привычки отрицает, алергоанамнез и наследственность не отягощены. В филиале № 12 ГУЗ «ГЦГКП» наблюдалась по поводу простудных заболеваний. У пациентки взято информированное согласие на публикацию случая ее болезни.

Анамнез заболевания: в январе 2011 г. пациентка обратила внимание на преходящий отек пальцев кистей, запястных, локтевых и плечевых суставов. По результатам обследования, проведенного в ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, выявлены следующие изменения: в общем анализе крови (ОАК) лейкоциты — $3,1 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 23 мм/ч, остальные показатели в пределах референсных значений; общий анализ мочи (ОАМ) без патологии; биохимический анализ крови (БАК): С-реактивный белок (СРБ) — 8 мг/л, остальные показатели в пределах нормальных величин. Рентгенологическая картина — без патологических изменений в суставах. Врачом-терапевтом ГУЗ «ГЦГКП» филиала № 12 пациентке был назначен НПВП (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки после еды, курсом 5 дней), после приема которого она отметила улучшение самочувствия.

В мае 2011 г. у пациентки появились боли в мышцах, костях, скованность движений кистей и рук. Возобновился преходящий отек пальцев рук, запястных суставов (рисунок 1).

Пациентка была госпитализирована в отделение ревматологии учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (У «ГОКБ»). Методами лабораторной диагностики по выявлению антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) были исключены ССД и СКВ. Пациентке был выставлен диагноз: «Недифференцированный артрит с поражением суставов кистей, ФК II». В период госпитализации получала гормональную терапию (преднизолон парентерально), терапию противомаларийным препаратом (гидроксихлорохин 400 мг 1 раз в сутки). После стационарного лечения ревматологом У «ГОКБ» назначено продолжить терапию гидроксихлорохином до 2 месяцев.

Лабораторные показатели крови: ОАК: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $200 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $2,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0 %, нейтрофилы — 64,9 %, лимфоциты — 33,1 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 25 мм/ч. В БАК был повышен СРБ — 12 мг/л, остальные показатели были в пределах нормы. По результатам лечения

пациентка отметила выраженное улучшение состояния: боли, скованность движений и отеки в суставах отсутствовали.

В период с июня 2011 по август 2013 г. пациентка жалоб не предъявляла.

В августе 2013 г. пациентка стала замечать преходящие пятна по всему телу. Пятна находились на теле 3–5 дней, после чего бесследно исчезали (рисунок 2).



Рисунок 1. Отек левой кисти, «сосискообразные» пальцы (фото из личного архива пациента)
Figure 1. Swelling of the left hand, "sausage-shaped" fingers in patient (patient's personal photo)



Рисунок 2. Многоформная эксудативная эритема на коже голеней (фото из личного архива пациента)
Figure 2. Exudative erythema multiforme on the skin of the legs in patient (patient's personal photo)

В ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, пациентка повторно прошла лабораторные исследования. Показатели ОАК, ОАМ и БАК в пределах нормальных значений, за исключением лейкоцитов, которые были в пределах от 3 до $4,5 \times 10^9/\text{л}$. На базе медицинской диагностической лаборатории «SYNLAB» пациентке был проведен скрининговый поиск аутоиммунных антител, результаты которого были следующими: антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RNP/sm (анти-nRNP/sm, анти-U1-РНП антитела) — «+», антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам (анти-sm) — «+», антитела к рибонуклеиновым кислотам (анти-RNP70) — «+», антитела к антигенам SS-A (анти-SS-A) — «+», остальные показатели антинуклеарных антител IgG дали отрицательный результат. Был выставлен диагноз «Серопозитивность по анти-nRNP/sm, анти-sm, анти-RNP70, анти-SS-A». Врачом-ревматологом пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

В 2014 г. на базе медицинской диагностической лаборатории «SYNLAB» было проведено повторное исследование на маркеры аутоиммунных заболеваний, по результатам которого наблюдалась положительная динамика: анти-sm — «-», анти-nRNP/sm — «-», анти-SS-A — «+». Лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Жалоб пациентка не предъявляла.

В 2014–2016 гг. ранее указанные симптомы отсутствовали, пациентка чувствовала себя хорошо.

В начале 2017 г. у пациентки появились онемение, покалывание и жжение пальцев рук. В У «ГОКБ» ей была проведена реовазография верхних конечностей с холодной пробой и пробой с нитроглицерином. Результат данной пробы был положительным, что свидетельствует о вазоспастическом характере повреждения сосудов верхних конечностей, выставлен диагноз «Синдром Рейно». С наступлением теплой поры года жалобы прекратились. Также в 2017 г. перенесла внегоспитальную левостороннюю полисегментарную пневмонию неуточненной этиологии, средней степени тяжести, неосложненную, ДН 0.

В 2018 г. на фоне сильного психоэмоционального стресса произошел рецидив заболевания в виде обострения всех предыдущих симптомов и появления новых (рисунок 3). В частности, впервые пациентка жаловалась на нарушение чувствительности пальцев левой руки. Впервые появилась реакция, подобная аллергической, на УФ-лучи, которая проявлялась пятнами малинового цвета в области локтевых и коленных суставов. Пятна проходили через несколько дней самостоятельно после пребывания на открытом солнце. Также у пациентки вновь появились переходящие отеки пальцев рук, жжение, покалывание, онемение пальцев рук, сильные боли в костях и скованность в движениях.



Рисунок 3. Многоформная экссудативная эритема на коже задней поверхности правой голени
(фото из личного архива пациента)

Figure 3. Exudative erythema multiforme on the skin of the posterior surface of the right leg in patient (patient's personal photo)

В ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, проведены лабораторные исследования крови. ОАК: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $200 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,7 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0 %, нейтрофилы — 66,9 %, лимфоциты — 33,1 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 28 мм/ч. ОАМ и БАК без патологии. Повторно был проведен поиск антинуклеарных антител IgG, все показатели дали отрицательный результат, за исключением анти-pRNP/sm — «+++». Рентгенологическая картина — патологические изменения в суставах на момент осмотра не выявлены. На основании анамнеза заболевания, имеющих клинических и лабораторных данных пациентке был выставлен диагноз «Смешанное заболевание соединительной ткани, хроническое течение. Полиартрит. Синдром Рейно. Лейкопения. Многоформная экссудативная эритема. Индуративный отек кистей». Врачом-ревматологом пациентке была назначена гормональная терапия: метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сутки; НПВП мелоксикам 15 мг 1 раз в сутки после еды.

Ежегодно, начиная с 2017 г., пациентка два раза в год переносила пневмонии.

В январе 2020 г. течение заболевания ухудшилось, пациентка отмечала большее количество пятен на теле. На коже конечностей множественная отечная цианотичная пятнистая сыпь по типу «кольцо в кольце», местами сливающаяся в дуги и гирлянды, с четкими границами и валикообразным краем, состоящим из отдельных гиперемированных папул, местами с петехиальным компонентом. Площадь поражения кожи достигла 15 %. После консультации дерматовенеролога учреждения «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (У «ГОККВД») пациентке была назначена алергологическая проба, в результате которой была обнаружена гиперчувствительность к каптоприлу. Назначена антигистаминная терапия хлорпирамином 25 мг 3 раза в сутки. Без положительной динамики.

В марте–апреле 2021 г. пациентка перенесла пневмонию, ассоциированную с COVID-19-инфекцией в тяжелой форме. Во время лечения в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3») пациентка в течение двух недель находилась в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Здесь она находилась на кислородной поддержке (8 л/мин), получала противомикробную терапию: ванкомицин 500 мг 3 раза в сутки внутрь; инфузионную терапию: 1,5 л раствора Рингера 1 раз в сутки,

метилпреднизолон 8 мг 4 раза в сутки. После стабилизации состояния была переведена в терапевтическое отделение. За время нахождения в стационаре пациентка потеряла 8 кг массы тела. На момент выписки отмечала отсутствие пятен на теле и слизистых с апреля по август 2021 г. С августа 2021 г. пациентку беспокоили периодический сухой кашель и одышка при физической нагрузке. После дообследования пульмонологом учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» выставлен диагноз «Бронхоэктатическая болезнь средней доли правого легкого, локальный пневмофиброз в обоих легких. Хронический бронхит, стадия нестойкой ремиссии, ДНО».

В 2022 г. пациентка повторно амбулаторно перенесла пневмонию, из-за высоких показателей D-димеров (3600 нг/мл) врачом общей практики был назначен ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, на который у пациентки развилась аллергическая реакция в виде красных пятен диаметром 3 мм. Ввиду данных причин препарат врачом общей практики был отменен и назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Врачом-дерматовенерологом У «ГОККВД» пациентке повторно была проведена алергологическая проба, по результатам которой была выявлена гиперчувствительность к каптоприлу, метотрексату, гидроксихлорохину, азатиоприну, нифедипину, ривароксабану, аскорбиновой кислоте, никотиновой кислоте, фолиевой кислоте.

На данный момент пациентку беспокоят выраженные боли в суставах, костях, появление пятен на коже, слизистых, сопровождающиеся чувством жжения, слабость, отеки лица, пальцев кистей, жжение, онемение пальцев рук (рисунок 4).

Учитывая незначительный результат от применения гормональной и противовоспалительной терапии, невозможность выполнения профессиональных обязанностей, пациентка была направлена на медико-реабилитационную экспертную комиссию, ей была установлена 2-я группа инвалидности.

В качестве пробного лечения на базе У «ГОКБ» пациентке проводился плазмаферез. Без выраженных клинических результатов.

В настоящий момент ежедневно пациентка принимает метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сутки, нимесулид 100 мг 1 раз в сутки, лозартан 50 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 150 мг 1 раз в сутки.

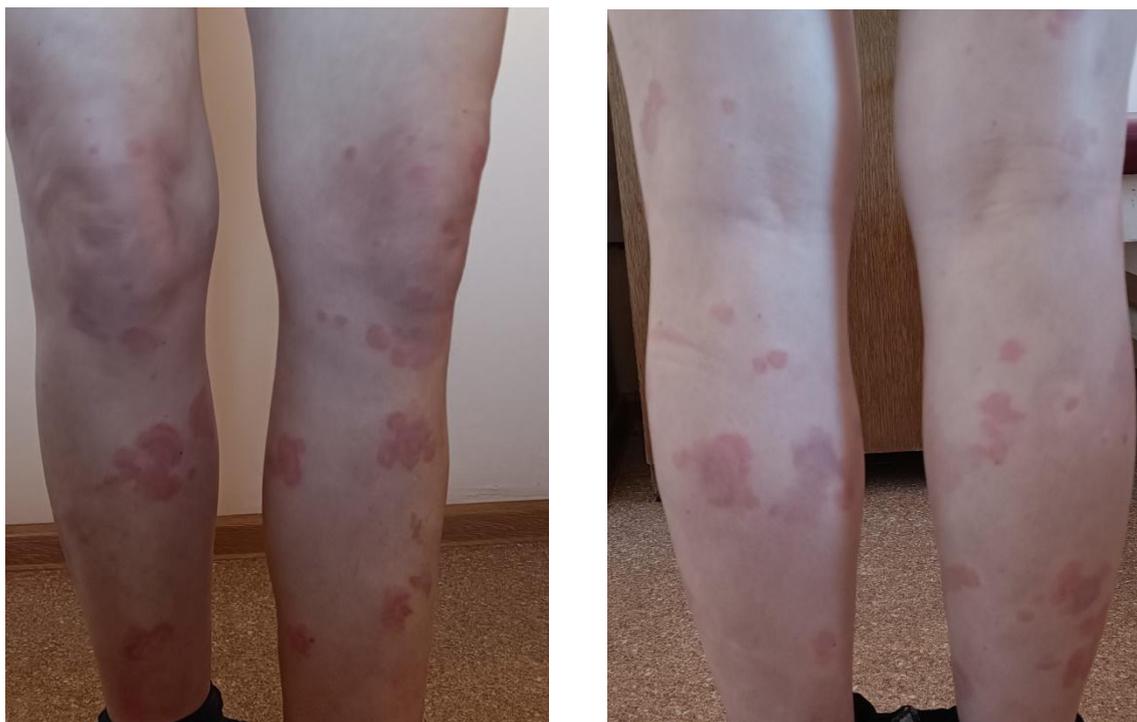


Рисунок 4. Многоформная экссудативная эритема на передней и задней поверхностях кожи голеней, бедер
Figure 4. Multifiform exudative erythema on the anterior and posterior surfaces of the skin of the legs and thighs in patient

Обсуждение

Первым клиническим проявлением заболевания у пациентки была отечность кистей и многоформная экссудативная эритема, впоследствии проявился синдром Рейно. После курса терапии глюкокортикостероидами и противомалярийным препаратом гидроксихлорохином у пациентки была достигнута стабилизация состояния с отсутствием клинических проявлений на три года. Повторное резкое возобновление всех ранее возникших симптомов и синдромов произошло на фоне пережитого пациенткой сильного психоэмоционального перенапряжения, при этом проводимая терапия была малоэффективной, что в конечном итоге привело к потере пациенткой трудоспособности.

Клиническая картина заболевания соответствует классическому проявлению СЗСТ, и выявленные у пациентки антинуклеарные антитела IgG в высоких титрах подтверждают диагноз.

Заключение

Описанный клинический случай расширяет представление об особенностях течения смешанного заболевания соединительной ткани у женщины среднего возраста с постепенным развитием патологического процесса и демонстрирует наглядно все трудности диагностики заболевания на начальных этапах его развития.

Смешанное заболевание соединительной ткани — это редкое заболевание, у которого до сих пор отсутствуют унифицированные классификационные критерии и нет четкой клинической картины (проявляется сочетанием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита), поэтому очень важно продолжать дальнейшие исследования данной патологии.

Список литературы / References

1. Бубневич Т.Е., Зарянкина А.И., Ивкин С.С. Системные заболевания соединительной ткани у детей и подростков: учеб.-метод. пособие для студентов 4-6 курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, субординаторов-педиатров, врачей общей практики, педиатров, кардиоревматологов, слушателей курсов повышения

квалификации и переподготовки. Гомель: ГомГМУ, 2018. 52с. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3946>

Bubnevich TE, Zaryankina AI, Ivkina SS. Systemic diseases of connective tissue in children and adolescents: educational method. a manual for 4-6 year students of all faculties of higher

medical education institutions, subordinate pediatricians, general practitioners, pediatricians, cardio-rheumatologists, students of advanced training and retraining courses. Gomel: GomSMU, 2018. 52p. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3946> (In Russ.).

2. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):435-444. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>

Alekperov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435-444. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>

3. Башкуева Е.В., Батудаева Т.И. Overlap-синдром в клинической ревматологической практике. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2018;(1):17-26. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/overlap-sindrom-v-klinicheskoy-revmatologicheskoy-praktike>

Bashkueva EV, Batudaeva TI. Overlap syndrome in clinical rheumatological practice. *Bulletin of BSU. Medicine and pharmacy*. 2018;(1):17-26. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/overlap-sindrom-v-klinicheskoy-revmatologicheskoy-praktike> (In Russ.).

4. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. Смешанное заболевание соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2019;13(1):11-18. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>

Shayakhmetova RU, Ananyeva LP. Mixed connective tissue disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):11-18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>

5. Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Сабирова Д.Р., Садыкова Д.И., Хуснутдинова Л.Р., Фирсова Н.Н. и др. Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(3):214-219. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2117>

Makarova TP, Vakhitov KhM, Sabirova DR, Sadykova DI, Khusnutdinova LR, Firsova NN, et al. Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case. *Current Pediatrics*. 2020;19(3):214-219. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2117>

6. Верхотин А.А., Сайковский Р.С., Лесняк В.Н. Клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани. *Клиническая практика*. 2012;9(1):46-52. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani>

Verkhotin AA, Saikovskiy RS, Lesnyak VN. Clinical case of mixed connective tissue disease. *Clinical practice*. 2012;9(1):46-

52. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani> (In Russ.).

7. Ахмедов В.А., Кузовкин А.Н., Заблоцкая А.А., Сезина И.А., Чупина А.А. Редкий клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациентки среднего возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;(1):111-113. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkiy-klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani-u-patsientki-srednego-vozrasta>

Akhmedov VA, Kuzovkin AN, Zablotskaya AA, Sezina IA, Chupina AA. A rare clinical case of mixed connective tissue disease in a middle-aged patient. *Siberian Medical Journal*. 2015;(1):111-113. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkiy-klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani-u-patsientki-srednego-vozrasta>

8. Муквич Е.Н., Бельская Е.А., Петренко Л.Б., Людвик Т.А. Смешанное заболевание соединительной ткани в практике детского кардиоревматолога. *Здоровье ребенка*. 2015;65(5):119-124. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/smehannoe-zabolevanie-soedinitelnoy-tkani-v-praktike-detskogo-kardiorevmatologa>

Mukvich EN, Belskaya EA, Petrenko LB, Lyudvik TA. Mixed connective tissue disease in the practice of a pediatric cardioreumatologist. *Child's health*. 2015;65(5):119-124. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/smehannoe-zabolevanie-soedinitelnoy-tkani-v-praktike-detskogo-kardiorevmatologa>

9. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, et al. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00541>

10. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542198/>

11. John KJ, Sadiq M, George T, Gunasekaran K, Francis N, Rajadurai E, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol*. 2020;2020:9692030. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9692030>

12. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):29-33. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>

Информация об авторах / Information about the authors

Спода Наталья Николаевна, заведующий терапевтическим отделением № 2, У «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6236-8164>

e-mail: ann.spoda@gmail.com

Никифорова Ольга Леонидовна, старший преподаватель кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Natalya N. Spoda, Head of the Therapeutic Department No. 2 of the Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6236-8164>

e-mail: ann.spoda@gmail.com

Olga L. Nikiforova, Senior Lecturer at the Department of Outpatient Therapy and General Medicine with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Горбач Дарья Сергеевна, студент лечебного факультета, группа Л-518, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3264-5167>

e-mail: dashagorbach2002@gmail.com

Лин Николай Витальевич, студент лечебного факультета, группа Л-518, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3332-2203>

e-mail: Nikolay.lin@mail.ru

Darya S. Gorbach, Student of the Medical Faculty of group 518, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3264-5167>

e-mail: dashagorbach2002@gmail.com

Nikolay V. Lin, Student of the Medical Faculty of group 518, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3332-2203>

e-mail: Nikolay.lin@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никифорова Ольга Леонидовна

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 11.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.01.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024