

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.А. Верхотин, Р.С. Сайковский, В.Н. Лесняк

*ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий" ФМБА России, Москва*

Приведен литературный обзор по проблеме смешанного заболевания соединительной ткани на основании современных международных источников, а также дано описание клинического случая этой редкой нозологии, наблюдавшейся в отделении ревматологии ФНКЦ ФМБА России.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания соединительной ткани, смешанное заболевание соединительной ткани

CASE HISTORY OF MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Verkhotin A., Saykovskiy R., Lesnyak V.

The literary review on mixed connective tissue disease is given according to modern international data. The case history of this pathology is described. The case has been observed in the rheumatological department of the Federal Research Clinical Center FMBA of Russia.

Key words: autoimmune connective tissue disease, mixed connective tissue disease

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ, mixed connective tissue disease, MCTD) впервые было описано Шарпом (Sharp) и соавт. в 1972 г. у группы пациентов с сочетанием признаков системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ) и наличием характерных антител к рибонуклеопротеину (анти-РНП) [1, 2].

В последние годы это заболевание было изучено более полно. Диагноз устанавливается при наличии следующих основных клинических и лабораторных критериев: феномен Рейно, поражение суставов кистей, артриты/артралгии, акросклероз (склеродермическое поражение дистальных отделов конечностей), признаки полимиозита, повышенный уровень анти-РНП антител и др. Определение антител к комплексу РНП является основным лабораторным критерием СЗСТ, однако могут выявляться и другие аутоантитела [3, 4].

Патогенез заболевания до конца не выяснен. СЗСТ считается аутоиммунным заболеванием у предрасположенных лиц с экспрессией специфических HLA-антигенов HLA-DR4, HLA-DQB1. Частота определения этих антигенов у

пациентов с СЗСТ составляет около 52% [4, 5, 6].

Эпидемиологические сведения об этом заболевании весьма скудны. К настоящему времени имеются данные норвежского эпидемиологического исследования взрослых пациентов с СЗСТ за 1996-2005 гг., согласно которым заболеваемость равна 2,1 случая на миллион населения в год. Женщины в 3,3 раза чаще страдают СЗСТ, средний возраст пациентов 37,9 лет, хотя болезнь может начинаться в любом возрасте. Также известно, что при дебюте СЗСТ в детстве (в среднем – в 10,7 лет) прогноз значительно хуже, в связи с большей частотой тяжелого поражения сердца и почек. Также для детского варианта болезни, в отличие от взрослого, характерно развитие тяжелой СЗСТ-ассоциированной тромбоцитопении [5, 6].

Данных российской статистики по данному заболеванию на сегодня нет.

Прогноз для пациентов с СЗСТ в целом лучше, чем при СКВ, ССД и ДМ/ПМ. Около 4% пациентов погибают обычно в результате тяжелого течения легочной гипертензии, нефрита, миокардита или распространенного васкулита [7, 8, 9, 10].

Клиническая картина

Заболевание манифестирует характерными признаками СКВ, ССД и ПМ. Типичными проявлениями СКВ при СЗСТ являются полиартрит, серозиты, лимфаденопатия, эритема лица по типу «бабочки», лейкопения/тромбоцитопения [1, 4, 9]. Проявлениями ССД являются синдром Рейно (наиболее частый и ранний признак), склеродактилия (уже на ранних стадиях болезни наблюдаются характерные склеродермические изменения при капилляроскопии ногтевого ложа), поражение легких (интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз), легочная гипертензия, гипотония пищевода [9, 11, 12-15]. Клиника ДМ/ПМ включает в себя проксимальную мышечную слабость, миалгии, повышение активности КФК, признаки первичного мышечного поражения при игольчатой электромиографии [2, 4, 12].

При этом существуют особо характерные, обязательные симптомы СЗСТ:

1. Отек кистей («сосискообразные» пальцы): встречается практически у всех больных, но выраженной плотности отека и индурации кожи, как при ССД, не отмечается.

2. Синдром Рейно: обычно нерезко выраженный, но иногда тяжелый, с развитием дигитальных некрозов.

3. Антитела к рибонуклеопротейду (анти-U1-RNP): специфические антитела к нуклеарному фактору, чувствительному к рибонуклеазам [1, 2, 3, 12]. В прогностическом отношении наибольшее значение имеют поражения внутренних органов.

Частота поражения легких при СЗСТ у разных авторов варьирует от 20 до 85% [13, 14, 16, 17, 18]. Легочные проявления включают экссудативный плеврит, интерстициальное заболевание легких, легочную гипертензию, легочный васкулит и др. [15, 18, 19]. Наиболее характерно для СЗСТ интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) с развитием легочной гипертензии и прогрессирующего легочного фиброза [20]. У ряда больных поражение легких доминирует в клинической картине заболевания, которое чаще всего проявляется одышкой при физической нагрузке [20]. В ряде случаев легочная гипертензия, связанная с пролиферативными изменениями сосудов, достигает значительной степени, хотя развивается обычно исподволь. Проведенные недавно исследования показали, что у больных, у которых позже разовьется легочная гипертензия,

уже в начале болезни отмечаются выраженные изменения капилляров (по данным микроскопии ногтевого ложа), характерные для прогрессирующей ССД [18, 21]. При биопсии легких выявляются главным образом пролиферация интимы и гипертрофия средней оболочки артерий, иногда настолько выраженные, что приводят к облитерации просвета [22, 23]. Как уже указывалось выше, ИЗЛ и легочная гипертензия являются факторами негативного прогноза. Около четверти летальных исходов, связанных с осложнениями СЗСТ, приходится на эту патологию [21].

Поражение почек встречается редко, в 5% случаев [21]. Однако развитие нефрита также определяет неблагоприятный прогноз. Наряду с миокардитом, легочной гипертензией и распространенным васкулитом, нефрит является одной из причин смерти пациентов с СЗСТ [21-23]. По данным различных авторов, наблюдавших в течение нескольких лет пациентов с поражением почек на фоне СЗСТ, наиболее часто встречаются следующие гистологические типы нефропатии: мембранозный (самый частый), мезангиальный, склерозирующий и смешанный [21]. Отмечается также, что в 2/3 случаев адекватная глюкокортикостероидная терапия приводит к полному купированию проявлений нефропатии, либо значительному уменьшению их выраженности. В среднем, у 6% пациентов нефропатия приводит к терминальной хронической почечной недостаточности и потребности в программном гемодиализе [7, 24].

Поражение нервной системы встречается редко. Описаны случаи асептического менингита, нейропатии тройничного нерва, психоза как неврологических проявлений СЗСТ. Также существуют наблюдения неврологических расстройств как единственных симптомов в дебюте СЗСТ [22-27].

Частота поражений сердечно-сосудистой системы, по данным разных авторов, варьирует от 11 до 85% [17-20]. Чаще всего они клинически незначимы. Могут встречаться перикардит, миокардит, нарушения проводимости сердца, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка [28]. Описаны также случаи поражения проводящей системы сердца с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма. В данных наблюдениях при аутопсии выявлялась гистологическая картина воспалительно-го поражения сосудов сердца [19, 20].

В литературе имеются единичные сообщения о развитии перикардита и плеврита у пациентов с СЗСТ в дебюте заболевания с последующим развитием полной клинической картины, позволяющей заподозрить аутоиммунное поражение [20].

Диагностика

Клинический анализ крови часто обнаруживает анемию, тромбоцитопению, лейкопению, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

В биохимическом анализе крови, особенно при клинически значимом поражении мышц и кожи, часто выявляется повышение активности общей креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); повышение уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) может свидетельствовать о вовлечении миокарда.

При поражении почек в биохимическом анализе крови выявляется повышение креатинина, мочевины, снижение общего белка и альбумина, в анализе мочи может наблюдаться протеинурия, микрогематурия.

В иммунологическом обследовании наиболее важная роль принадлежит определению антител анти U1-RNP (антитела класса IgG к рибонуклеопротиду U1), которые практически всегда обнаруживаются при СЗСТ и являются основными серологическими маркерами этой патологии. Также имеет значение обнаружение антинуклеарного фактора (АНФ Нер-2), антител к двуспиральной ДНК, антитела к Sm-антигену, La/SS-B-антигенам – маркеры СКВ, антитела Scl-70 – маркеры ССД и др. [1, 2, 9, 13].

Вовлеченность легких изредка выявляется при скрининговом рентгеновском исследовании, однако основное значение имеет компьютерная томография органов грудной клетки, которая обнаруживает признаки интерстициального поражения легких [25].

Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет важное значение с точки зрения выявления легочной гипертензии, перикардита, нарушения сократительной функции миокарда [19, 20].

При признаках ССД важное значение приобретают рентгеноскопия пищевода с сульфатом бария с целью диагностики гипотонии или атонии пищевода, а также капилляроскопия ногтевого ложа, позволяющая выявить изменения капиллярной сети, характерные для ССД [10, 11].

Игольчатая электромиография выявляет первичное мышечное поражение, которое необходимо верифицировать морфологически с помощью биопсии кожно-мышечного лоскута [18, 29].

К настоящему времени предложен ряд диагностических критериев СЗСТ, наиболее признанными из которых являются критерии Alarcon-Segovia (1995), базирующиеся на сочетании характерных клинических и серологических маркеров [12]:

1. Серологический маркер: положительные тесты на анти-RNP U1.

2. Клинические критерии: а) припухание кистей; б) синовит; в) миозит; г) феномен Рейно; д) акросклероз.

Диагноз устанавливается при наличии одного серологического и, как минимум, 3 клинических критериев, однако при этом сочетание припухания кистей, феномена Рейно и акросклероза требует наличия еще хотя бы одного критерия. Чувствительность критериев Alarcon-Segovia – 63%, специфичность – 86%.

Также существуют диагностические критерии Kusunoki [2]:

Общие симптомы: 1. Феномен Рейно; 2. Припухание пальцев кистей; 3. Наличие антител к RNP U1; 4. «Смешанные» проявления:

А. СКВ: полиартрит, серозиты, лимфаденопатия, эритема лица, лейкопения/тромбоцитопения.

В. ССД: склеродактилия, легочный фиброз, гипотония пищевода.

С. Полимиозит: проксимальная мышечная слабость, повышение активности КФК, признаки первичного мышечного поражения при ЭМГ [29, 30].

Для установления диагноза необходим как минимум один общий симптом в сочетании с наличием антител к RNP и один или более симптомов из как минимум двух групп категорий А, В и С [32-35].

Лечение СЗСТ проводится по общим принципам патогенетического лечения аутоиммунных заболеваний – подавление патологического аутоиммунного процесса [6]. Из немедикаментозных принципов важнейшим является избегание воздействия холода, прежде всего – на кисти и стопы – с целью уменьшения вазоспазма артериол и трофических нарушений дистальных отделов конечностей [3]. Из медикаментозных принципов наиболее важными являются адекватная глюкокортикостероидная

(ГКС) и иммунодепрессивная терапия [4, 20]:

1. ГКС: обычно эффективны малые и средние дозы, но в более тяжелых случаях назначается до 1 мг/кг преднизолона;

2. Иммунодепрессанты показаны при клинически значимом поражении легких и почек (циклофосфан 1000 мг/мес.), кожи (аминохинолины);

3. При выраженном синдроме Рейно показана вазоактивная терапия: блокаторы кальциевых каналов (группа нифедипина), пентоксифиллин, дипиридамол.

Приводим описание клинического случая на примере пациента, находившегося на обследовании и лечении в отделении ревматологии Клинической больницы №83 ФМБА России (реорганизована в Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России) в августе-сентябре 2011 г. Пациент Д., 51 г., поступил в отделение с жалобами на боли и ограничение объема движений в плечевых суставах, утреннюю скованность в кистях, ограничение их функции, приступообразное изменение окраски кожи пальцев кистей; боли в лучезапястных суставах; лихорадку до 37,5°C в течение последних 2 мес.; снижение массы тела на 6 кг за последние 6 мес. Из анамнеза известно, что в январе 2011 г. впервые отметил боли в плечевых суставах, ограничение подвижности в них. Появление этих симптомов пациент связывает с избыточной физической нагрузкой. Амбулаторно наблюдался с февраля 2011 г. с диагнозом остеохондроз шейного отдела позвоночника, остеоартроз. В мае 2011 г., во время отдыха в Греции был эпизод гиперинсоляции, после которого впервые возникли боли в лучезапястных суставах, скованность в кистях, онемение мышц голени, слабость в мышцах бедер, повышение температуры тела до 37,5°C. В биохимическом анализе крови от 01.08.2011 выявлено увеличение активности КФК до 1668 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л, АСТ – 104 Ед/л. В течение последнего месяца (с июля 2011 г.) пациент отмечал приступообразное изменение окраски кожи кистей до синеватой при контакте с холодом, однако не придавал данному симптому большого внимания в связи с нерезкой выраженностью. При объективном исследовании: температура тела 37,5°C, дигитальный капиллярит. Органы дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудоч-

но-кишечного тракта, мочевыделительной системы без клинически значимых отклонений от нормы. Умеренная болезненность при пальпации паравerteбральных точек шейного, грудного отделов позвоночника, амиотрофии дельтовидных, двуглавых мышц плечей. Ограничение отведений в плечевых суставах. Незначительная проксимальная мышечная слабость в мышцах плечевого пояса. Двухфазный синдром Рейно. Ограничение функции кистей на 20%. При лабораторном обследовании выявлено следующее:

Клинический анализ крови: гемоглобин 114 г/л; лейкоциты $5,7 \times 10^9$ /л; относительная эозинофилия до 16% (поллиноз в анамнезе); СОЭ – 16 мм/ч. Клинический анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: КФК – 2211 Ед/л; АСТ – 220 Ед/л; АЛТ – 100 Ед/л; мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, белковые фракции, билирубина и его фракции в норме. С-реактивный белок – 5,4 мг/л. Ревматоидный фактор (РФ) сыворотки крови – 74,31 МЕ/мл (норма до 50 МЕ/мл). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) отрицательны (как маркер ревматоидного артрита, учитывая поражение кистей, серопозитивность по РФ). Антитела к нативной ДНК (а/ДНК) отрицательны (как маркер СКВ). Криоглобулины, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) в норме. Иммунологическое обследование (полуколичественный метод): антитела к рибонуклеопротеиду (а/РNP)+++; антитела к Sm-антигену (а/Sm) +/- . Серологические маркеры онкологических заболеваний, миелограмма костного мозга, обследование на паразитарные инвазии патологии не выявили. При серологических количественных исследованиях крови данного пациента выявлены следующие показатели: а/РNP более 200 Ед/л (норма до 5,0 Ед/л); антитела к антигену склеродермии-70 (а/Scl-70) (маркер ССД) отрицательны; антитела к центромере В (а/Centr В) (маркер лимитированной ССД, первичного билиарного цирроза) отрицательны; а/ДНК отрицательны; антитела к антигену Jo-1 (а/Jo-1) (маркер ПМ) отрицательны; АНФ Нер-2 (антинуклеарные антитела иммунофлюоресцентным методом) 1/1280 (высокий титр) гомогенного и крапчатого свечения (крапчатый тип свечения характерен для СЗСТ).

Инструментальные исследования выявили следующее. Компьютерная томография (КТ)

органов грудной клетки: двусторонние интерстициальные изменения в легких («матовое стекло», утолщение междольковых перегородок) (рис. 1а, б).

Диффузионный тест: снижение диффузионной способности легкой степени тяжести, снижение удельной диффузии, обусловленное изменением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, почек без клинически значимой патологии. ЭхоКГ: признаков легочной гипертензии не выявлено, фракция выброса (ФВ) 62%. Электромиография (ЭМГ) игольчатая: снижение длительности и амплитуды ПДЕ в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей – признаки первично-мышечного процесса. Электронейромиография (ЭНМГ) нервов верхних и нижних конечностей (срединных с обеих сторон, больше- и малоберцовых с обеих сторон): замедление проведения по корешкам на уровне С₆-С₈, L₅-S₁. Сенсорный блок на уровне карпального канала с обеих сторон. Нарушение проведения по моторным волокнам малоберцовых нервов по аксональному типу. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): множественные острые язвы луковицы 12-перстной кишки. Фиброколоноскопия (ФКС) без патологии. Капилляроскопия ногтевого ложа: поздний склеродермический

тип изменений. Биопсия кожно-мышечного лоскута и фасции (2 фрагмента из места наибольшей выраженности амиотрофии трапециевидной мышцы и четырехглавой мышцы бедра): 1. Умеренно плотная мелкоклеточная соединительная ткань с очагами жировой ткани с участками дистрофии, по ходу некоторых сосудов круглоклеточная неспецифическая воспалительная инфильтрация. 2. Волокнистая мелкоклеточная соединительная ткань и ткань скелетной мышцы, вокруг некоторых мелких сосудов слабо выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация.

По совокупности результатов обследования выявлены синдромы: синдром Рейно, поражение скелетной мускулатуры, интерстициальное поражение легких, артралгии, полинейропатия, иммунологические нарушения.

Таким образом, выявлено соответствие диагностическим критериям СЗСТ Alarcon-Segovia (1 иммунологический + 3 клинических критерия). На основании вышеуказанного был установлен диагноз: Смешанное заболевание соединительной ткани с поражением суставов (артралгии), скелетных мышц (миалгии, амиотрофии мышц плечевого пояса, миопатия по данным электромиографии, увеличение активности КФК до 3144 Ед/л), легких (интерстициальное заболевание легких), периферической

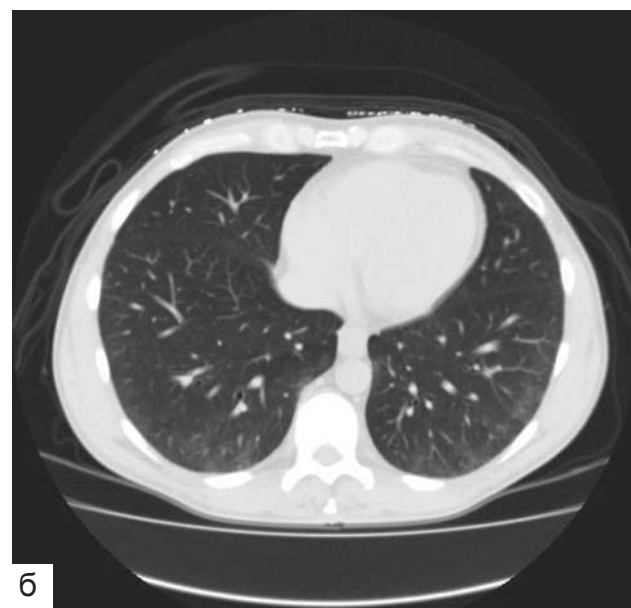
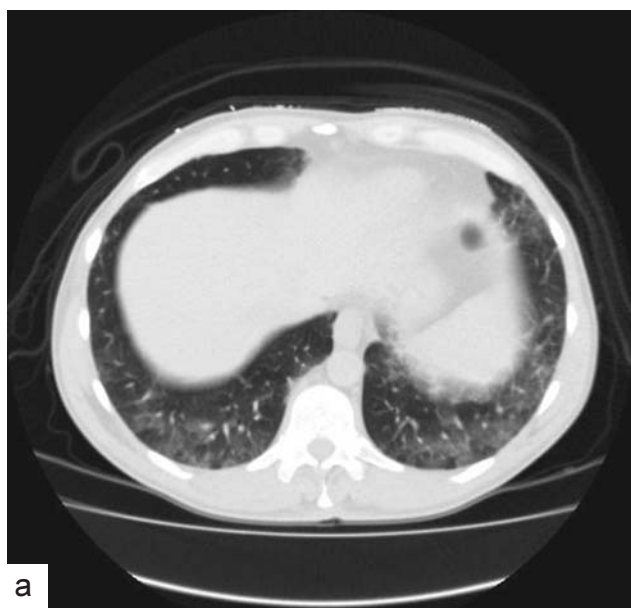


Рис 1.

КТ органов грудной клетки. Аксиальные срезы. В нижних отделах легких, в основном в базальных сегментах нижних долей, выявляются довольно обширные зоны пониженной воздушности по типу «матового стекла», на фоне которых видны умеренные интерстициальные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением междольковых и внутридольковых перегородок. Обращает внимание преимущественная вовлеченность в процесс кортикальных и субкортикальных отделов легких.

нервной системы (дистальная полинейропатия по данным электронейромиографии), сосудов микроциркуляторного русла (синдром Рейно, поздний склеродермический тип изменений при капилляроскопии ногтевого ложа), с иммунологическими нарушениями (а/RNP более 200 Ед/мл; АНФ Нер-2 1/1280 h+sp), впервые выявленное, активность 3. Сопутствующие заболевания: НПВП-гастропатия: острые множественные язвы от 0,3 до 1,0 см в луковице двенадцатиперстной кишки. Дорсопатия преимущественно шейного отдела позвоночника.

В соответствии с диагнозом и современными принципами лечения СЗСТ, а также учитывая сопутствующую патологию, было назначено лечение: метилпреднизолон 16 мг/сут. (после контрольной ЭГДС, которая выявила эпителизацию язв, доза увеличена до 40 мг/сут.); НПВП – мелоксикам 15 мг/сут. (отменен по результатам ЭГДС); тизанидин 4 мг/сут.; пентоксифиллин 100 мг внутривенно капельно №15; терапия НПВП-гастропатии: рабепразол 40 мг 2р/сут.; локальная ГКС-терапия: суспензия бетаметазон по 3,5 мг в карпальные каналы. При контрольном осмотре через 1 мес. клиническое улучшение в виде уменьшения проявлений синдрома Рейно, увеличения подвижности в плечевых суставах, однако сохранялось увеличение активности КФК до 3000 Ед/л. Учитывая клинически значимое поражение легких и наличие эпителизации язв, назначена терапия циклофосфа-

ном 800 мг/мес. – проведено две инфузии без нежелательных явлений. При контрольном осмотре через 2 мес. после выписки из отделения отмечено значительное уменьшение выраженности синдрома Рейно, дигитального капиллярита, уменьшение активности КФК до 700 Ед/л; общеклинический анализ крови и мочи без отклонений от нормы. Пациент продолжает амбулаторное лечение под наблюдением в нашей клинике. На фоне комплексной патогенетической терапии у него наблюдается выраженная положительная динамика по клиническим и лабораторным данным. Однако следует отметить, что диагноз был установлен спустя несколько месяцев после начала заболевания, вероятно, в связи с неспецифичностью симптомов и редкой встречаемостью данной нозологии, что обуславливает низкую информированность врачей первичного звена о принципах диагностики СЗСТ. Также, учитывая полиморфизм клинической картины и малую распространенность заболевания, особое значение в ведении пациентов с СЗСТ приобретает мультидисциплинарный подход и раннее адекватное обследование.

СЗСТ остается одной из малоизученных нозологических форм, однако в арсенале современного ревматолога имеются эффективные средства терапии, которые могут значительно уменьшить основные симптомы заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а также сохранить их трудоспособность.

Литература:

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52:148.
2. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. J Rheumatol.* 1996; 23:2055.
3. Aringer M, Smolen JS. Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21:1037.
4. Bennett, RM. Overlap Syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, 8th Ed, Harris, ED (Ed), W. B. Saunders Co, Philadelphia 2009. p. 1381-99.
5. Greidinger EL, Hoffman RW. Autoantibodies in

the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31:437.

6. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol.* 2004; 14:367.
7. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum.* 1986; 16:135.
8. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. In: *Textbook of Rheumatology*, 7th Edition, Harris ED, et al. (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia. 2004. p. 1241-529.
9. Pope JE. Other manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31:519.
10. Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH et al.

Cardiovascular manifestations of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation*. 1983; 68:1182.

11. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:465.

12. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol*. 1989; 16:328.

13. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30:429.

14. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30:429.

15. Haroon N, Nisha RS, Chandran V, Bharadwaj A. Pulmonary hypertension not a major feature of early mixed connective tissue disease: a prospective clinico-serological study. *J Postgrad Med*. 2005; 51:104.

16. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63:92.

17. Bull TM, Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:451.

18. Végh J, Szilasi M, Soós G, et al. [Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease]. *Orv Hetil* 2005; 146:2435.

19. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*. 2002; 11:35.

20. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:313.

21. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2005; 14:708.

22. Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12:145.

23. Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue

diseases. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32:247.

24. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Reuter M, Gross WL. Pachymeningitis in mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1656.

25. Hajas A, Szodoray P, Barath S, et al. Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *J Rheumatol*. 2009; 36:1930.

26. Bhinder S, Harbour K, Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease – a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:445.

27. Luostarinen L, Himanen SL, Pirttilä T, Molnar G. Mixed connective tissue disease associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Scand J Rheumatol*. 1999; 28:328.

28. Lash AD, Wittman AL, Quismorio FP Jr. Myocarditis in mixed connective tissue disease: clinical and pathologic study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1986; 15:288.

29. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31:509.

30. Greenberg SA, Amato AA. Inflammatory myopathy associated with mixed connective tissue disease and scleroderma renal crisis. *Muscle Nerve*. 2001; 24:1562.

31. Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, et al. Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2001; 40:1250.

32. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus*. 2006; 15:132.

33. Ramos-Niembro F, Alarcón-Segovia D, Hernández-Ortiz J. Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum*. 1979; 22:43.

34. Vianna MA, Borges CT, Borba EF, et al. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004; 62:923.

35. Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:656.

Информация об авторах:

Верхотин Артем Александрович – врач-ревматолог отделения ревматологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
Тел.: (495) 395-64-07, e-mail: kerlart@yandex.ru

Сайковский Роман Станиславович – заведующий отделением ревматологии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-61-94, e-mail: rheumacenter@yandex.ru

Лесняк Виктор Николаевич – заведующий рентгенологическим отделением ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующий кафедрой рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА России, заслуженный врач России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-64-98, (495) 396-31-40, (495) 395-63-91, e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru