

Смешанное заболевание соединительной ткани с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н., Юдкина Н.Н., Верижникова Ж.Г., Шаповаленко А.Н., Пачкория Т.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) относится к категории очень редких системных аутоиммунных болезней, в практике детского ревматолога на его долю приходится 0,1–0,6% случаев. Для СЗСТ характерны широкий спектр клинических проявлений и высокая частота крайне неспецифических симптомов в дебюте с постепенным медленным формированием общей картины заболевания. Диагноз часто запаздывает и верифицируется уже на продвинутой стадии органических нарушений с развитием необратимых повреждений.

Цель исследования — в открытом одноцентровом сплошном ретроспективном исследовании среди позитивных по антителам к рибонуклеопротейну (анти-РНП) больных выделить группу пациентов, соответствующих критериям СЗСТ, и проанализировать у них демографические, клинические и лабораторные особенности, а также терапию.

Материал и методы. В исследование включены все позитивные по анти-РНП пациенты, госпитализированные в детское отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2019 по 2023 г. и соответствовавшие хотя бы одному из вариантов критериев СЗСТ (критерии Касукавы, Аларкона-Сеговии, Кана и Шарпа).

Результаты и обсуждение. Критериям СЗСТ соответствовали 18 (56,25%, 17 девочек и 1 мальчик) из 32 пациентов, позитивных по анти-РНП. Наиболее часто больные подходили под комбинацию критериев — Шарпа и Кана ($n=8$) или Аларкона-Сеговии и Кана ($n=8$). Медиана возраста начала СЗСТ составила 12,2 [9,7; 13,9] года. Самыми частыми клиническими проявлениями были артрит (100%), различные поражения кожи (94,4%), синдром Рейно (88,9%), лимфаденопатия (72,2%), общеконституциональные нарушения (50%). Синдром Шегрена (СШ) диагностирован у 17 (94,4%) пациентов. У всех больных обнаружен антинуклеарный фактор (АНФ) 1/1280, а уровень анти-РНП составлял >200 Ед/мл. Встречались также антитела к двуспиральной ДНК ($n=5$), Ro- ($n=4$) и Ss- ($n=5$) антигенам. У 6 пациентов выявлен IgM ревматоидный фактор, у 10 — гипергаммаглобулинемия. Капилляроскопические изменения ногтевого ложа с преобладанием склеродермического типа обнаружены у 77,8% пациентов. Наиболее часто встречалось сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии (50%).

Все больные получали глюкокортикостероиды, 9 — гидроксиклорохин, 8 — метотрексат, 3 — микофенолата мофетил, 1 — циклофосфан, 1 — азатиоприн. Генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) был назначен 12 (66,7%) пациентам: 3 — ритуксимаб, 8 — абатацепт, 1 — белимумаб, при этом наблюдались приемлемый профиль безопасности и начальная эффективность.

Заключение. Большинство пациентов в исследовании соответствовали критериям Кана. Лишь 2 больных отвечали всем вариантам критериев, что указывает на необходимость использования комбинации критериев при подозрении на СЗСТ. Сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии наблюдалось у половины больных с СЗСТ. Наличие синдрома Рейно, высокого титра АНФ у детей с ревматическими заболеваниями, особенно с полиморфной клинической картиной, требует включения СЗСТ в круг дифференцируемых состояний. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности применения ГИБП у детей с СЗСТ.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани; антитела к рибонуклеопротейну; детский возраст.

Контакты: Мария Игоревна Каледа; kaleda-mi@yandex.ru

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН, Юдкина НН, Верижникова ЖГ, Шаповаленко АН, Пачкория ТН. Смешанное заболевание соединительной ткани с ювенильным началом: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Современная ревматология. 2024;18(1):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-62-69

Mixed connective tissue disease with juvenile onset: results of a retrospective single-center study

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Latypova A.N., Yudkina N.N., Verizhnikova Zh.G.,
Shapovalenko A.N., Pachkoria T.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Mixed connective tissue disease (MCTD) is one of the very rare systemic autoimmune diseases; it accounts for 0.1–0.6% of cases in pediatric rheumatologists' practices. MCTD is characterized by a broad spectrum of clinical manifestations and a high frequency of extremely unspecific symptoms at the onset, with the overall picture of the disease forming slowly and gradually. The diagnosis is often delayed and confirmed only at

an advanced stage of organ dysfunction with the development of irreversible changes.

Objective: to identify a group of patients fulfilling the criteria for MCTD in an open, single-center, continuous retrospective study among anti-ribonucleoprotein (anti-RNP) antibody-positive patients and to analyze their demographic, clinical and laboratory characteristics and therapy.

Material and methods. All anti-RNP-positive patients admitted to the pediatric department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2019 to 2023 and meeting at least one of the variants of the MCTD criteria (Kasukawa, Alarcyn-Segovia, Kahn and Sharp criteria) were included in the study.

Results and discussion. 18 (56.25%, 17 girls and 1 boy) of 32 anti-RNP-positive patients fulfilled criteria for MCTD. Patients most frequently fulfilled a combination of criteria – Sharp and Kahn ($n=8$) or Alarcyn-Segovia and Kahn ($n=8$). The median age of onset of MCTD was 12.2 [9.7; 13.9] years. The most common clinical manifestations were arthritis (100%), various skin lesions (94.4 %), Raynaud's phenomenon (88.9%), lymphadenopathy (72.2%) and general constitutional disorders (50%). Sjögren's syndrome (SS) was diagnosed in 17 (94.4%) patients. All patients had antinuclear factor (ANF) 1/1280, and the anti-RNP level was >200 U/ml. There were also antibodies against double-stranded DNA ($n=5$), Ro- ($n=4$) and Sm- ($n=5$) antigens. An IgM rheumatoid factor was detected in 6 patients and hypergammaglobulinemia in 10 patients. Capillaroscopic changes in the nailfold with predominant scleroderma type were found in 77.8% of patients. The most common combination was of Raynaud's phenomenon, arthritis, SS, lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia (50%).

All patients received glucocorticoids, 9 – hydroxychloroquine, 8 – methotrexate, 3 – mycophenolate mofetil, 1 – cyclophosphamide, 1 – azathioprine. Biologic DMARDs (bDMARDs) were prescribed to 12 (66.7%) patients: 3 – rituximab, 8 – abatacept, 1 – belimumab, with an acceptable safety profile and initial efficacy.

Conclusion. Most patients in the study met the Kahn criteria. Only 2 patients met all variants of the criteria, which indicates the need to use a combination of criteria when a MCTD is suspected. A combination of Raynaud's phenomenon, arthritis, SS, lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia was observed in half of patients with MCTD. The presence of Raynaud's phenomenon and high ANF titer in children with rheumatic diseases, especially with a polymorphic clinical picture, requires the inclusion of MCTD in differential diagnosis. Preliminary results indicate the safety of the use of biologic drugs in children with MCTD.

Keywords: mixed connective tissue disease; antibodies against ribonucleoprotein; childhood.

Contact: Maria Igorevna Kaleda; kaleda-mi@yandex.ru

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN, Yudkina NN, Verizhnikova ZhG, Shapovalenko AN, Pachkoria TN. Mixed connective tissue disease with juvenile onset: results of a retrospective single-center study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(1):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-62-69

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) – редкое системное аутоиммунное заболевание, для которого характерно сочетание наличия антител к рибонуклеопротеину (анти-РНП) в высоком титре и проявлений по меньшей мере двух из следующих заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), дерматомиозита (ДМ)/полимиозита (ПМ), системной склеродермии (ССД) и ревматоидного артрита [1]. Большинство авторов описывают СЗСТ как самостоятельную нозологию [1–3], некоторые полагают, что она может представлять собой раннюю стадию четко очерченного системного заболевания соединительной ткани, например СКВ или ССД. Ряд авторов относит СЗСТ к одному из вариантов перекрестных синдромов [4]. СЗСТ не имеет уникальных клинических особенностей, и существуют значительные индивидуальные различия в его клинических проявлениях. По данным R. Gunnarsson и соавт. [5], в Норвегии заболеваемость СЗСТ составила 2,1 на 1 млн в год, распространенность – 3,8 на 100 тыс при ювенильном начале и 3,4 при дебюте после 18 лет, 76,9% больных были женщины. В этом исследовании у 10,2% пациентов диагноз СЗСТ верифицирован до 18 лет, медиана возраста дебюта – 13,0 [11,6; 14,4] лет. Однако авторы отмечают, что начальные проявления СЗСТ до 18 лет зафиксированы у большинства пациентов (17,7%) [5]. В целом СЗСТ относится к числу редких патологий с ювенильным началом, в практике детского ревматолога оно встречается, по разным данным, в 0,1–0,6% случаев [4, 6]. Для СЗСТ характерны широкий спектр разнообразных изменений и, как правило, высокая частота крайне неспецифических проявлений в дебюте с постепенным медленным формированием общей картины заболевания, поэтому диагноз часто запаздывает и верифицируется уже

на продвинутой стадии органических нарушений, когда имеются необратимые повреждения [7]. Анти-РНП могут присутствовать и при других четко очерченных нозологиях, таких как СКВ, ССД, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена (СШ), и в ряде случаев связаны с отдельными клиническими проявлениями, например со склеродермоподобными изменениями у пациентов с СКВ [8–10]. В настоящее время существует четыре варианта классификационных критериев СЗСТ (табл. 1) [11]. По данным R.J. Mier и соавт. [12], в педиатрической практике чаще применяются критерии Касукавы. Проблемы возникают не только при диагностике, но и при назначении лечения подобным пациентам, поскольку полноценные клинические рекомендации по терапии СЗСТ не разработаны [7]. Что касается эволюции СЗСТ, то, в исследовании S. Cappelli и соавт. [13] примерно через 9 лет после начала наблюдения почти 60% пациентов все еще соответствовали критериям Касукавы, у остальных 17,3% отмечалось прогрессирование до ССД и у 9,1% – до СКВ.

За 20 последние лет в англоязычной литературе опубликовано только четыре сообщения о СЗСТ у детей [4, 14–16]. Принимая во внимание сложности диагностики данной патологии в реальной клинической практике, изучение особенностей СЗСТ в детском возрасте представляется актуальной задачей.

Цель исследования – в открытом одноцентровом сплосном ретроспективном исследовании выделить среди больных, позитивных по анти-РНП, группу пациентов, соответствующих критериям СЗСТ, и проанализировать у них демографические, клинические и лабораторные особенности, а также терапию.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Классификационные критерии СЗСТ [11]
Table 1. Classification criteria of the MCTD [11]

G.C. Sharp и соавт., 1972	D. Alarcyn-Segovia и M. Villareal, 1987	R. Kasukawa и соавт., 1987	M.F. Kahn и соавт., 1989
Большие критерии: 1) выраженный миозит; 2) поражение легких; 3) синдром Рейно или гипотония пищевода; 4) отечность пальцев или склеродактилия; 5) анти-РНП+, анти-Sm-	Серологический критерий: анти-РНП >1:1600	1. Общие симптомы: а) синдром Рейно; б) отечность пальцев 2. Анти-РНП+	1. Серологический критерий: высокий уровень анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре >1:2000
Малые критерии: 1) алоpecia; 2) лейкопения; 3) анемия; 4) плеврит; 5) перикардит; 6) артрит; 7) неврит тройничного нерва; 8) скуловая сыпь; 9) тромбоцитопения; 10) невыраженный миозит; 11) отечность кистей в анамнезе	Клинические критерии: а) отечность кистей; б) синовит; в) миозит; г) синдром Рейно; д) акросклероз с проксимальной склеродермией или без нее	3. Симптомы СКВ: а) полиартрит; б) аденопатия; в) скуловая сыпь; г) серозит; д) лейко-/тромбоцитопения ССД: а) склеродактилия; б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких; в) гипомобильность или дилатация пищевода ПМ: а) мышечная слабость; б) повышение уровня ферментов; в) миогенные изменения при ЭМГ	2. Клинические критерии: а) синдром Рейно; б) синовит; в) миозит; г) отечность пальцев
Достоверный диагноз: 4 больших критерия, антитела к U1-РНП >1:4000, отсутствие анти-Sm Вероятный диагноз: 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий, антитела к U1-РНП >1:1000	Достоверный диагноз: серологический критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии а, г, д, требуется наличие критериев б, в	Достоверный диагноз: 1 из 2 общих симптомов + анти-РНП + ≥1 признак из 2 следующих заболеваний соединительной ткани: СКВ, ССД, ПМ	Достоверный диагноз: анти-РНП + синдром Рейно + ≥2 из остальных 3 критериев

Примечание. Анти-Sm — антитела к антигену Смита; U1-РНП — антитела к рибонуклеопротеину U1; ЭМГ — электромиография; АНФ — антинуклеарный фактор.

Материал и методы. Позитивные по анти-РНП больные выбраны из клинической базы данных детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) за период с 2019 по 2023 г. Для детального исследования из этой группы были отобраны пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из вариантов критериев СЗСТ: критериям Касукавы, Аларкона-Сеговии, Кана и Шарпа (табл. 1). Сведения из медицинской документации были занесены в специально разработанные базы данных.

Родители пациентов подписали информированное согласие на анонимное использование персональных данных.

Всем больным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями для данной нозологии. Обследование осуществлялось в НИИР им. В.А. Насоновой: клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови выполнялись в биохимической лаборатории, иммунологическое и генетическое исследования — в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии, рент-

генологическое — в рентгенологическом отделении, инструментальное — в отделении функциональной диагностики. При подозрении на СШ проводилось углубленное стоматологическое обследование, включавшее консультацию стоматолога, УЗИ, сиалометрию, сиалографию, тест Ширмера.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный размер выборки исследования не рассчитывался. Количественные переменные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты. Из 32 пациентов, позитивных по анти-РНП, 18 (56,25%, 17 девочек и 1 мальчик) соответствовали критериям СЗСТ: 15 — критериям Кана, 10 — критериям Касукавы, 9 — критериям Шарпа, 8 — критериям Аларкона-Сеговии. При этом 4 пациента подпадали только под один набор критериев, по 6 — под два и три набора критериев и 2 — под все четыре набора критериев. Наиболее часто встречалось соответствие комбинации критериев Шарпа и Кана (n=8) и Аларкона-Сеговии и Кана (n=8). Медиана возраста появления первых симптомов заболевания составила 12,2 [9,7; 13,9] года, а ме-

диана возраста верификации диагноза — 14,3 [11,8; 15,7] года. У 8 (44,4%) детей преобладали проявления СКВ, у 5 (27,8%) — ССД, у 4 (22,2%) был симметричный полиартрит, у 1 — синдром Рейно и рецидивирующий паротит. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Поражение кожи включало склеродактилию (n=7), телеангиэктазии (n=2), скуловую сыпь (n=5), гелиотропную сыпь и папулы Готтрона (n=4), узловатую эритему (n=1), сетчатое ливедо (n=2). СШ диагностирован у 17 (94,4%) больных, из них у 15 имелось изолированное поражение слюнных желез и у 2 — сочетанное поражение (слюнных и слезных желез).

При лабораторном обследовании у всех пациентов уровень анти-РНП превышал 200 Ед/мл (норма — 0–25 Ед/мл), обнаружен АНФ на культуре клеток Нер2 в титре $\geq 1/1280$. Крапчатый тип АНФ был выявлен у 77,8% больных, смешанный тип (гомогенный + крапчатый + цитоплазматический) — у 22,2%. Встречались также антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — у 5 (27,8%) больных, антитела к Ro (анти-Ro) — у 4 (22,2%) и анти-Sm — у 5 (27,8%). У 6 (33,3%) пациентов выявлен IgM ревматоидный фактор (РФ), медиана его концентрации составила 47,25 [27,75; 54,90] МЕ/мл. Снижение концентрации С3-компонента комплемента обнаружено у 11,1% детей, гипергаммаглобулинемия — у 55,6% (n=10). Патологические изменения при капилляроскопии ногтевого ложа имелись у 77,8% пациентов: у 5 — неспецифические нарушения, у 5 — ранний склеродермический тип изменений, у 3 — поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом и у 1 — изменения, встречающиеся при ювенильном ДМ (см. рисунок). У 71,4% пациентов с поражением легких выявлен склеродермический тип капилляроскопических изменений. Наиболее частое сочетание признаков СЗСТ — синдром Рейно, артрит, СШ, лимфаденопатия и гипергаммаглобулинемия (n=9, 50%).

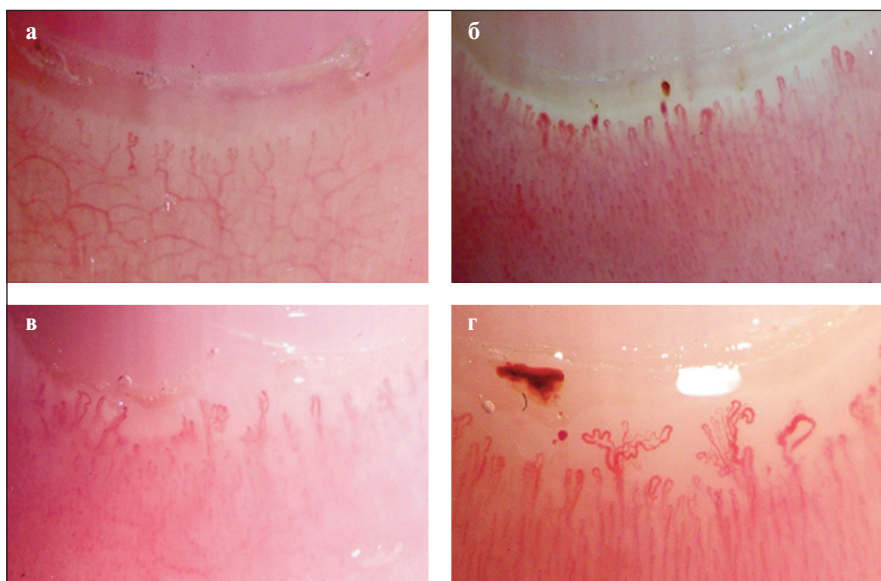
Все больные получали глюкокортикоиды (ГК) перорально, 9 — гидроксихлорохин, 8 — метотрексат (МТ), 3 — микофенолата мофетил (ММФ), 1 — циклофосфан, 1 — азатиоприн. В 12 (66,7%) случаях назначались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Основанием для их применения у 9 пациентов стала недостаточная эффективность терапии, включавшей ГК и синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), у 3 детей наличие исходно высокой активности заболевания потребовало одновременного назначения сБПВП и ГИБП. Препаратом выбора у 3 пациентов был ритуксимаб (РТМ), у 8 — абатацепт (АБЦ), у 1 — белимумаб, при этом отмечены приемлемый профиль безопасности и начальная эффективность.

Обсуждение. В одноцентровом открытом ретроспективном исследовании мы стремились проанализировать клиническую картину и особенности, выявленные при лабораторно-инструментальном обследовании, у пациентов с

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов (n=18)
Table 2. Clinical characteristics of the patients (n=18)

Проявление	Количество пациентов, %
Артрит	100
СШ	94,4
Синдром Рейно	88,9
Лимфаденопатия	72,2
Поражение кожи и слизистой оболочки	94,4
Общеконституциональные нарушения, в том числе: фебрильная лихорадка	50 22,2
Поражение легких	38,8
Миозит	27,8
Нефрит	11,1
Миокардит	11,1
Перикардит	5,6
Лейкопения	38,9
Тромбоцитопения	11,1

высоким уровнем анти-РНП (>200 Ед/мл), которые соответствовали хотя бы одному набору диагностических критериев СЗСТ. Важно отметить, что критерии СЗСТ были разработаны для взрослых пациентов, поэтому они могут иметь определенные ограничения при использовании в педиатрической



Капилляроскопические изменения у пациентов с СЗСТ: а — неспецифические изменения; б — ранний склеродермический тип; в — поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом; г — изменения, встречающиеся при ювенильном ДМ
Capillaroscopic changes in patients with MCTD: a — non-specific changes; b — early scleroderma type; c — late scleroderma type with myopathic component; d — changes occurring in juvenile DM

практике [17]. На основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования было оценено соответствие каждого пациента указанным классификационным критериям СЗСТ. При этом мы учитывали, что наличие анти-РНП, даже в высокой концентрации, не является патогномоничным признаком СЗСТ. В исследовании P. Ungprasert и соавт. [18] из 264 пациентов, позитивных по анти-РНП, только 18,9% отвечали по крайней мере одному критерию СЗСТ, большинство (58%) составили пациенты с СКВ. Интересно, что на долю пациентов с ССД приходилось всего 2% и с СШ — 7%. I. Elhani и соавт. [19] проанализировали данные 36 позитивных по анти-РНП пациентов старше 14 лет, 50% из которых соответствовали по крайней мере одному набору критериев СЗСТ, однако 61% из них подходили под критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. для СКВ. В работе D. Isenberg [20] анти-РНП выявлены у 35% пациентов с СКВ. T. Miyamae и соавт. [9] на основании исследования 80 детей с достоверным диагнозом СКВ, 27,5% из которых были позитивны как по анти-РНП, так и по анти-дсДНК, а 12,5% — только по анти-РНП, заключили, что дети, позитивные по анти-РНП и анти-дсДНК, должны наблюдаться как имеющие два конкурирующих диагноза.

В нашем исследовании подавляющее большинство пациентов соответствовали критериям Кана, на втором месте стояли критерии Касукавы. Исследований, в которых использовались бы все четыре набора критериев, в литературе крайне мало. Сравнение четырех наборов классификационных критериев продемонстрировало, что наиболее приемлемыми для диагностики по соотношению чувствительности и специфичности являются критерии Аларкона-Сеговии и Кана [21]. Большинство других авторов сопоставляли три более ранних набора критериев. Так, S. Cappelli и соавт. [13] сообщают, что критерии Касукавы были более чувствительны (75%), чем критерии Аларкона-Сеговии (73%) и критерии Шарпа (42%). В свою очередь P. Ungprasert и соавт. [18] оценили критерии Аларкона-Сеговии и Касукавы как одинаково чувствительные (72%), а критерии Шарпа — как наименее чувствительные (28%). В педиатрических когортных исследованиях использовались критерии Касукавы [4, 14–16] и Аларкона-Сеговии [4].

Среди наших пациентов преобладали девочки, в работах других авторов девочки тоже составляли 85–100% [4, 14–16]. В исследуемой группе продолжительность заболевания на момент верификации диагноза была около 2 лет, что также сопоставимо с данными литературы: задержка от момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза варьировалась от 2 до 3 лет [4, 15].

У большей части наших пациентов на момент верификации диагноза преобладали симптомы, классифицируемые в рамках СКВ, такие же результаты получены E.D. Batu и соавт. [4] и S.O. Hetlevik и соавт. [15]. Наиболее частыми проявлениями были артрит, синдром Рейно, разнообразными вариантами поражения кожи, что описано и в ранее опубликованных исследованиях. Частота выявления синдрома Рейно варьировалась от 75 до 98%, артрита — от 75 до 87% [4, 15, 16], частота поражения кожи составила 96,7% [4]. Только в исследовании Y.Y. Tsai и соавт. [14] эти проявления встречались реже: синдром Рейно и артрит — в 58% случаев, поражение кожи — в 50%. Наиболее распространенными поражениями кожи в нашем исследовании, как и в работах других авторов,

были эритема на лице (25–53,3% [4, 16]), склеродактилия (26,6–53,3% [4, 16]), гелиотропная сыпь (55% [16]). Весьма распространенным клиническим проявлением у наших пациентов оказалась лимфаденопатия (72%), тогда как, по данным литературы, у детей ее частота составляла 15–23% [4, 15, 16]. Мы обнаружили высокую частоту СШ, в то время как в других исследованиях он выявлен в 16,7–20% случаев [4, 16]. Такие различия могут быть обусловлены тем, что сиалометрия и сиалография выполнялись всем нашим пациентам с подозрением на СЗСТ, что, вероятно, не входило в число рутинных методов при изучении других когорт. Интересно, что E.D. Batu и соавт. [4] чаще отмечали снижение лакримации (13,3%) по сравнению с нарушением функции слюнных желез (10%). Более трети пациентов в нашей когорте имели поражение легких, что соответствует данным литературы (15–41,7%) [4, 14, 16], в то же время поражение почек выявлено лишь у незначительной части больных, что согласуется с результатами большинства исследований (менее 10%) [7, 15], и лишь E.D. Batu и соавт. [4] приводят более высокие показатели (30%).

Более чем у трети пациентов мы наблюдали гематологические нарушения в виде лейкопении, что совпадает с данными аналогичных исследований (25–43,3%) [4, 14–16], однако S.O. Hetlevik и соавт. [15] обнаруживали лейкопению существенно реже — в 17% случаев. IgM РФ имелся у трети наших больных, что сопоставимо с результатами E.D. Batu и соавт. [4], но расходится с показателями, полученными в других исследованиях, — от 50 до 78,3% [14–16]. По мнению S.O. Hetlevik и соавт. [15], IgM РФ может быть прогностическим маркером продолжающегося активного заболевания. У детей с СЗСТ, согласно данным литературы, могут также обнаруживаться анти-Sm (10%), анти-дсДНК (20%) и анти-Ro (13%) [12]. В работе P. Ungprasert и соавт. [18], включавшей больных старше 18 лет, IgM РФ был выявлен у 24% пациентов, соответствовавших критериям СЗСТ, анти-Ro — у 14%, анти-Sm — у 18%, гипокомплементемия — у 3%. В нашем исследовании эти иммунологические показатели встречались несколько чаще. E.D. Batu и соавт. [4] приводят аналогичные нашим показатели выявления анти-Ro (27,6%) и существенно более высокую частоту наличия анти-Sm (51,7%).

Синдром Рейно, как указано выше, является основным клиническим проявлением СЗСТ независимо от возраста дебюта [17]. Капилляроскопия ногтевого ложа — недорогой неинвазивный и воспроизводимый метод визуализации, позволяющий оценить структурные изменения периферической микроциркуляции, которые могут быть связаны с синдромом Рейно [22]. При СЗСТ синдром Рейно может предшествовать развитию других симптомов, поэтому капилляроскопия дает идеальную возможность диагностировать самые ранние стадии повреждения микроциркуляции. В нашем исследовании большинство пациентов, у которых выявлена патология при капилляроскопии ногтевого ложа, имели либо ранний, либо поздний тип склеродермических изменений, что может служить дополнительным аргументом в пользу дальнейшей возможной эволюции заболевания в направлении преобладания патологии в рамках ССД. В исследовании A. Felis-Giemza и соавт. [23] у 44% пациентов с СЗСТ при капилляроскопии выявлен ранний склеродермический тип изменений. По данным I.M. Markusse и соавт. [24], «ранний» паттерн ассоциирован с наличием позитивности по анти-РНП. В крупном проспективном исследова-

нии с участием 3029 пациентов с первичным синдромом Рейно (средний срок наблюдения — 4,8 года) склеродермоподобный паттерн также был статистически значимо связан с развитием СЗСТ, а количество пациентов, соответствовавших критериям СЗСТ и имевших склеродермический тип изменений при капилляроскопии, со временем увеличилось [25]. Согласно данным М. Celinska-Löwenhoff и соавт. [26], активный склеродермический паттерн с наличием гигантских капилляров, выявляемый при капилляроскопии, может быть многообещающим маркером интерстициального заболевания легких у больных СЗСТ, особенно при небольшой продолжительности заболевания. В связи с этим следует отметить, что значительная часть наших пациентов с поражением легких имели склеродермический тип изменений при капилляроскопии. Существенная доля детей с наличием склеродермического паттерна и синдрома Рейно в настоящем исследовании позволяет предположить высокую вероятность эволюции заболевания в сторону преобладания склеродермического компонента, как это показано в проспективном исследовании S.O. Hetlevik и соавт. [15].

Специфические методы лечения СЗСТ не разработаны, при этом используются препараты, направленные на устранение ведущих проявлений заболевания. Согласно данным литературы, подавляющее большинство пациентов получают низкие и средние дозы ГК и гидроксихлорохин [4, 12, 14, 27], что соответствует и нашим результатам. Как указывают S.O. Hetlevik и соавт. [15], частота назначения ГК существенно нарастала при длительном наблюдении. При СЗСТ используются все БПВП, при этом лидирующие позиции занимает МТ, что подтверждается и нашими результатами [12, 15, 27]. Во многом это обусловлено высокой частотой артрита при СЗСТ. В последнее время наблюдается рост числа назначений ММФ [4]. Две трети наших пациентов получали ГИБП. Имеются сообщения об успешном применении при СЗСТ ингибиторов фактора некроза опухоли α [15], а также РТМ [4, 28]. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод об отчетливом росте числа назначений РТМ при СЗСТ, в том числе при ювенильном начале, несмотря на статус «of label». Если в исследовании S.O. Hetlevik и соавт. [15], опубликованном в 2017 г., РТМ использовался лишь у 2% детей с СЗСТ, то, в работе E.D. Batu и соавт. [4], появившейся в

2023 г., — уже у 27,6%. В 2023 г. были опубликованы результаты применения РТМ в комбинации с ММФ при СЗСТ у взрослых с поражением легких, подтвердившие высокую эффективность такого лечения при приемлемом профиле безопасности [29]. Имеются данные о высокой эффективности РТМ также при тяжелом синдроме Рейно и тромбоцитопении в рамках СЗСТ [28, 30, 31]. В литературе мы не встретили сведений о применении АБЦ при СЗСТ, однако имеется успешный опыт его использования при ювенильном идиопатическом артрите [32], ювенильном ДМ [33], ССД [34], перекрестных синдромах [35], интерстициальном поражении легких у детей с иммунодефицитом [36]. Ранее мы сообщали о хорошей эффективности и безопасности АБЦ при СШ и идиопатических воспалительных миопатиях у детей [37, 38]. Учитывая, что АБЦ, в отличие от РТМ, разрешен для использования в педиатрической практике, а также высокую частоту артрита в исследуемой группе, назначение этого препарата большому числу пациентов представляется оправданным.

Малый размер исследуемой выборки, безусловно, ограничивает интерпретацию наших данных, поэтому дальнейшее накопление материала позволит повысить достоверность результатов. Основная задача исследования заключалась в описании реальной картины клинических и лабораторных изменений у пациентов с такой редкой патологией, как СЗСТ. Кроме того, мы постарались показать сложность классификации подобных больных с использованием различных доступных критериев.

Заключение. Большинство пациентов с СЗСТ в нашем исследовании соответствовали критериям Кана. Полученные результаты демонстрируют возможность соответствия пациентов с СЗСТ различным комбинациям критериев. Лишь 2 ребенка подходили под все наборы критериев, что указывает на необходимость использования нескольких вариантов критериев при подозрении на СЗСТ. Сочетание синдрома Рейно, артрита, СШ, лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии наблюдалось у половины пациентов с СЗСТ. Наличие синдрома Рейно и высокого титра АНФ у детей с ревматическими заболеваниями, особенно при полиморфной клинической картине, требует включения в круг дифференцируемых состояний СЗСТ. Предварительные результаты свидетельствуют о безопасности применения ГИБП у детей с СЗСТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ferrara CA, La Rocca G, Ielo G, et al. Towards Early Diagnosis of Mixed Connective Tissue Disease: Updated Perspectives. *Immunotargets Ther*. 2023 Jul 26;12:79-89. doi: 10.2147/ITT.S390023. eCollection 2023.
- Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):768-77. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<768::AID-ART3>3.0.CO;2-Z.
- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):411-20, v. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.007.
- Batu ED, Günlalp A, Sahin S, et al. Pediatric mixed connective tissue disease versus other overlap syndromes: a retrospective multicenter cohort study. *Rheumatol Int*. 2023 Aug;43(8):1485-1495. doi: 10.1007/s00296-023-05300-x. Epub 2023 Mar 12.
- Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1047-51. doi: 10.1136/ard.2010.143792. Epub 2011 Mar 11.
- Swart JF, Wulfraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J*. 2008 Aug-Sep;10(8-9):650-2.
- Alves MR, Isenberg DA. "Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. 2020 May;20(2):159-166. doi: 10.1007/s10238-020-00606-7. Epub 2020 Mar 4.
- Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015 Sep;24(10):1057-66. doi: 10.1177/0961203315575586. Epub 2015 Mar 2.
- Miyamae T, Ito S, Machida H, et al. Clinical features and laboratory findings in children with both anti-dsDNA and anti-U1-RNP antibody. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2008 Oct;31(5):405-14. doi: 10.2177/jsci.31.405.
- Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2018 Jul;38(7):1169-1178. doi: 10.1007/s00296-018-4059-4.
- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best*

- Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
12. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Aug;31(3):483-96. vii. doi: 10.1016/j.rdc.2005.04.002.
13. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovi D, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Feb;41(4):589-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Tsai YY, Yang YH, Yu HH, et al. Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2010 Jan;29(1):53-8. doi: 10.1007/s10067-009-1276-y. Epub 2009 Sep 16.
15. Hetlevik SO, Flatø B, Rygg M, et al. Long-term outcome in juvenile-onset mixed connective tissue disease: a nationwide Norwegian study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):159-165. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209522. Epub 2016 Jun 9.
16. Rutkowska-Sak L, Gietka P. Clinical features and outcome of mixed connective tissue disease in developmental age — observational study from one center. *Reumatologia*. 2019;57(6):315-319. doi: 10.5114/reum.2019.91275. Epub 2019 Dec 31.
17. Radi M, Overbury RS. Capillaroscopy as a diagnostic tool in the diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD): a case report. *BMC Rheumatol*. 2021 Mar 19;5(1):9. doi: 10.1186/s41927-021-00179-2.
18. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, et al. Epidemiology of Mixed Connective Tissue Disease, 1985-2014: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1843-1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.
19. Elhani I, Khoy K, Mariotte D, et al. The diagnostic challenge of patients with anti-U1-RNP antibodies. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):509-521. doi: 10.1007/s00296-022-05161-w. Epub 2022 Jul 27.
20. Isenberg D. Thirty years, five hundred patients: some lessons learned from running a lupus clinic. *Lupus*. 2010 May;19(6):667-74. doi: 10.1177/0961203309358600. Epub 2010 Feb 23.
21. 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 Dec;23(12):2055-62.
22. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesinska M. Capillaroscopy — a role in modern rheumatology. *Reumatologia*. 2016;54(2):67-72. doi: 10.5114/reum.2016.60215. Epub 2016 Jun 3.
23. Felis-Giemza A, Kontny E, Haladyj E, et al. Early nailfold capillaroscopic pattern predominates in patients with mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:738.
24. Markusse IM, Meijs J, de Boer B, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1081-1088. doi: 10.1093/rheumatology/kew402.
25. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int*. 2012 Oct;32(10):3039-45. doi: 10.1007/s00296-011-2109-2. Epub 2011 Sep 8.
26. Celinska-Löwenhoff M, Pastuszcak M, Pelka K, et al. Associations between nailfold capillaroscopy findings and interstitial lung disease in patients with mixed connective tissue disease. *Arch Med Sci*. 2019 Jan 11;16(2):297-301. doi: 10.5114/aoms.2018.81129. eCollection 2020.
27. Tiddens HA, van der Net JJ, de Graeff-Meeder ER, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr*. 1993 Feb;122(2):191-7. doi: 10.1016/s0022-3476(06)80112-5.
28. Jovancevic B, Lindholm C, Pullerits R. Anti B-cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):664-74. doi: 10.1177/0961203313485489. Epub 2013 Apr 23.
29. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, et al; EVER-ILD investigators and the OrphaLung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2023 Jun 8;61(6):2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022. Print 2023 Jun.
30. Haroon M, O'Gradaigh D, Foley-Nolan D. A case of Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease responding to rituximab therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):718-9. doi: 10.1093/rheumatology/kem003. Epub 2007 Feb 8.
31. Rudolph SE, Kouba M, Hrdlicka P. Severe corticoid-refractory autoimmune thrombocytopenia associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome). Treatment with rituximab. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Sep;134(36):1734-8. doi: 10.1055/s-0029-1234008. Epub 2009 Aug 28.
32. Brunner HI, Wong R, Nys M, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Paediatr Drugs*. 2020 Dec;22(6):653-672. doi: 10.1007/s40272-020-00422-2. Epub 2020 Oct 8.
33. Curiel RV, Nguyen W, Mamirova G, et al; Abatacept in Dermatomyositis (AID) Trial Investigators. Improvement in Disease Activity in Refractory Juvenile Dermatomyositis Following Abatacept Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jul;75(7):1229-1237. doi: 10.1002/art.42450. Epub 2023 Jun 7.
34. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, et al; for EUSTAR network. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1489-1493. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.12.004.
35. Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:697525. doi: 10.1155/2013/697525. Epub 2013 Nov 14.
36. Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2021 Sep 9;12:704261. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261. eCollection 2021.
37. Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):74-82. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Experience in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(3):74-82. (In Russ.)].
38. Каледа МИ, Никишина ИП, Салугина СО и др. Ювенильные идиопатические воспалительные миопатии: результаты открытого одноцентрового ретроспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;16(4):32-39. [Kaleda MI, Nikishina IP, Salugina SO, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: results of an open single-center retrospective study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):32-39. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-32-39

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.12.2023/21.01.2024/24.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы №1021051302580-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out within the framework of the basic scientific topic №1021051302580-4.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каледа М.И. <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П. <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Латыпова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4156-5062>.

Юдкина Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8469-8423>

Верижникова Ж.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4829-5210>

Шаповаленко А.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>

Пачкория Т.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>