

Т.П. Макарова¹, Х.М. Вахитов¹, Д.Р. Сабирова¹, Д.И. Садыкова¹, Л.Р. Хуснутдинова¹,
Н.Н. Фирсова², А.А. Кучерявая²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай

Контактная информация:

Сабирова Дина Рашидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии КГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49, e-mail: dinasabirova@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) — редкая хроническая аутоиммунная патология, при которой сочетаются отдельные признаки системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, дерматомиозита и высокий титр антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину. С течением времени возможна эволюция смешанного заболевания соединительной ткани в другие системные болезни. Описания случаев смешанного заболевания соединительной ткани и его трансформации у российских пациентов ранее не публиковались. **Описание клинического случая.** Приведены результаты наблюдений за ребенком с клиническими и иммунологическими признаками смешанного заболевания соединительной ткани с последующим прогрессированием симптомов системной склеродермии и развитием синдрома Шегрена за короткий период времени. На фоне терапии (базисно метотрексат 10 мг/нед с последующим добавлением преднизолона 0,75 мг/кг в сут) отмечена положительная динамика с уменьшением болезненности и увеличением объема движений пораженных суставов, снижением продолжительности проявлений синдрома Рейно. **Заключение.** Своевременное распознавание клинических признаков дебюта системных заболеваний является необходимым условием правильной маршрутизации пациента и достижения положительной динамики болезни.

Ключевые слова: дети, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шарпа, перекрестный синдром, синдром Рейно, артрит

Для цитирования: Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Сабирова Д.Р., Садыкова Д.И., Хуснутдинова Л.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А. Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (3): 214–219. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2117

ОБОСНОВАНИЕ

Системные болезни соединительной ткани представляют собой разнородную группу патологий, которым свойственно полиорганное поражение в присутствии

аутоантител. Однако бывают случаи, когда у пациента не наблюдаются достаточный набор критериев, необходимых для определения диагноза, или имеются признаки двух и более системных заболеваний соедини-

Tamara P. Makarova¹, Khakim M. Vakhitov¹, Dina R. Sabirova¹, Dinara I. Sadykova¹, Liliya R. Khusnutdinova¹,
Natalya N. Firsova², Anna A. Kucheryavaya²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case

Background. Mixed connective tissue disease (Sharp syndrome) is the rare chronic autoimmune pathology combining various features of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, dermatomyositis and high antibody titer to nuclear ribonucleoprotein. The mixed connective tissue disease may evolve into other systemic diseases over time. Description of any cases of mixed connective tissue disease and its evolution in Russian patients has not been published previously. **Clinical Case Description.** The results of observations of the child with clinical and immunological signs of the mixed connective tissue disease followed by the progression of systemic scleroderma symptoms and development of Sjogren's syndrome in the short period of time are presented in the article. Improvement (such as pain attenuation, increase in volume of movements in affected joints, decrease of Raynaud syndrome manifestations duration) was observed on treatment (methotrexate 10 mg/week with subsequent addition of prednisolone 0.75 mg/kg/day). **Conclusion.** Timely diagnostics of clinical signs of the systemic diseases debut is crucial for correct patient routing and for achieving of disease improvement.

Key words: children, mixed connective tissue disease, Sharp syndrome, overlap syndrome, Raynaud syndrome, arthritis

For citation: Makarova Tamara P., Vakhitov Khakim M., Sabirova Dina R., Sadykova Dinara I., Khusnutdinova Liliya R., Firsova Natalya N., Kucheryavaya Anna A. Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics.* 2020; 19 (3): 214–219. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2117

тельной ткани. В таких случаях формулируют диагноз «Недифференцированное заболевание соединительной ткани», «Смешанное заболевание соединительной ткани» или «Перекрестный синдром» [1].

В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. впервые описали смешанное заболевание соединительной ткани как самостоятельную болезнь, имеющую черты ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и дерматомиозита в сочетании с высоким титром антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину [2].

Смешанное заболевание соединительной ткани относят к редкой патологии у детей: его популяционная частота, по разным данным, варьирует в пределах от 0,1 до 0,5% [3]. При этом патология в 6 раз чаще встречается у девочек, преимущественно в возрасте 4–16 лет (средний возраст начала заболевания составляет 11 лет) [4]. Согласно результатам ретроспективного анализа S. Carrelli и соавт., за 8 лет смешанное заболевание соединительной ткани эволюционировало в системную склеродермию у 17% больных, при этом одним из предикторов трансформации была склеродактилия [5]. В отечественной научной литературе описания клинических случаев подобных трансформаций у детей отсутствуют.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, 7 лет, планово поступила в кардиоревматологическое отделение детской республиканской больницы г. Казани с жалобами на онемение и побледнение пальцев рук в течение 10–15 мин в холодную погоду, боль в суставах верхних и нижних конечностей, боль в животе, не связанную с приемом пищи. Вышеперечисленные симптомы появились за 2 мес до госпитализации, предположительно — после интенсивной инсоляции (отдых в Турции). К врачам по поводу указанных симптомов родители не обращались. Из медицинской документации известно, что при плановом медицинском осмотре невролог в связи с описанной симптоматикой рекомендовал консультацию ревматолога. Через 1 мес после начала заболевания был поставлен диагноз «Ювенильный артрит. Синдром Рейно» и рекомендована госпитализация для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Из анамнеза известно, что девочка росла и развивалась соответственно возрасту, без особенностей. За 3 мес до возникновения основных симптомов, со слов матери, имел место эпизод острой крапивницы неизвестной этиологии. Наследственность отягощена по патологии гепатобилиарной системы (желчнокаменная болезнь у бабушки со стороны отца), суставов (артроз у матери), аллергических поражений кожи (атопический дерматит у отца).

Физикальная диагностика

При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести за счет кожного, суставного, болевого синдрома. При осмотре отмечена бледность кончиков пальцев рук и ногтевых лож (рис. 1). Видимые слизистые оболочки чистые. Пальпируются увеличенные переднешейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы. Единичные из них болезненные, подвижные, овальной формы, диаметром до 15 мм.

Status localis. Кисти рук — с истончением ногтевых фаланг, кожа в области пальцев рук уплотнена (рис. 2). Обнаружена припухлость межфаланговых суставов пальцев рук, лучезапястных, коленных суставов. Движения

Рис. 1. Синдром Рейно у девочки 7 лет
Fig. 1. Raynaud syndrome in 7 years old girl



Рис. 2. Истончение кончиков пальцев рук, припухлость межфаланговых суставов у девочки 7 лет

Fig. 2. Fingertips thinning, swelling of digital joints in 7 years old girl



шейного отдела позвоночника, локтевых, лучезапястных, межфаланговых, коленных, голеностопных суставов болезненны, с умеренным ограничением.

Результаты лабораторных исследований (проведены в первую неделю госпитализации)

В клиническом анализе крови при поступлении без патологии: лейкоциты — $6,99 \times 10^9$ /л (норма — 4–9), эритроциты — $5,23 \times 10^{12}$ /л (норма — 3,9–5,2), гемоглобин — 138 г/л (норма — 120–150), тромбоциты — 271×10^9 /л (норма — 180–400).

В биохимическом анализе крови: повышение активности аспартатаминотрансферазы до 44 Ед/л (норма — до 33), титра антистрептолизина О — до 472 Ед/мл (норма — до 150); уровень ревматоидного фактора и С-реактивного белка — в пределах референсных значений.

Методом иммуноблота в сыворотке крови обнаружены повышенные титры антинуклеарного фактора (АНФ, 1:10240) с крупногранулярным типом свечения, антитела к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП, обнаружены 4+). Антитела к двуспиральной ДНК и циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови не обнаружены.

Результаты серологического обследования: антитела к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, антитела к гельминтам *Opisthorchis*, *Toxocara*, *Trichinella*,

Echinococcus, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides* не обнаружены.

Протеинограмма: повышение фракции гамма-глобулинов — 18,8% (норма — 9,8–16,9).

Результаты инструментальных исследований (приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Рентгенологическое исследование кистей: обнаружен остеопороз, больше в костях запястья, замыкательные пластины суставных поверхностей с четкими ровными контурами с субхондральным уплотнением, костный возраст — 7 лет 10 мес.

Данные электрокардиографии соответствуют возрасту ребенка. **Эхокардиографическое исследование** патологии не выявило.

Капилляроскопия ногтевого ложа: плотность капилляров снижена (единичные выпадения), форма и размеры большинства капилляров изменены, дилатация 10% капиллярных петель, объем увеличен до 1,5–2 норм, у единичных петель — до 2–3 норм. Также имеется повышенная извитость хода ряда капиллярных петель, геморрагии отсутствуют, кустовидные капилляры отсутствуют. Описанные выше изменения характерны для вторичного синдрома Рейно (паттерны системной склеродермии, активная фаза [6, 7]), в связи с чем рекомендовано сопоставить данные капилляроскопии с результатами других клинико-лабораторных и инструментальных исследований для исключения системной склеродермии.

По данным фиброзофагогастрододеноскопии — рефлюкс-эзофагит 0–А степени, гастрит незначительно выраженный.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатолиенальной системы: в печени обнаружены участки периваскулярных уплотнений по ходу печеночных вен.

По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов грудной клетки — признаки небольшого субплеврального очага уплотнения легочной паренхимы до 3,5 мм в 5-м сегменте, в передних отделах правого легкого (фибротического, воспалительного характера (?)), небольшой конгломерат лимфатических узлов до 8×12 мм, вероятнее всего, с фиброзным компонентом в бронхопальмональной группе справа, а также плевропальмональные спайки в базальных отделах правого легкого.

На РКТ органов брюшной полости — признаки лимфаденопатии лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациента были проведены консультации офтальмолога, оториноларинголога, пульмонолога, фтизиатра. В процессе диагностического поиска исключены инфекционные болезни, туберкулез, реактивный артрит, другие системные заболевания, неопластический синдром.

Клинический диагноз

На основании клинической картины (синдром Рейно, склеродактилия, полиартрит, лимфаденопатия), а также результатов иммунологических тестов (наличие анти-U1-РНП и АНФ в высоком титре) установлен диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани». Диагноз поставлен по критериям R. Kasukawa и соавт. (табл.) [8].

Динамика и исходы

В отделении пациентка находилась в течение 3 нед. В период госпитализации получала препарат амокси-

циллин + клавулановая кислота в дозе 60 мг/кг в сут в течение 7 сут, нимесулид по 25 мг 3 раза/сут, нифедипин — 2,5 мг. По причине отсутствия согласованных рекомендаций по лечению больных со смешанным заболеванием соединительной ткани базовая патогенетическая терапия таких пациентов определяется исходя из ведущего синдрома, фазы и скорости прогрессирования заболевания [5, 9]. Именно поэтому была начата базисная иммуносупрессивная терапия метотрексатом по 10 мг/нед (13 мг/м² в нед) с удовлетворительной переносимостью. В амбулаторных условиях лечение продолжено с положительным эффектом в виде увеличения объема движений в суставах. Рекомендовано наблюдение ревматолога и консультация в Федеральном центре.

Спустя 1 мес после выписки пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение Университетской детской клинической больницы (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва). К этому времени у девочки сохранялись признаки синдрома Рейно, полиартрита, склеродактилии. Было отмечено появление истончения носа, увеличение и уплотнение подчелюстных слюнных желез. На 2-е сут госпитализации проведено **УЗИ подчелюстных и околоушных слюнных желез:** контуры ровные, паренхима средней эхогенности. В подчелюстных слюнных железах обнаружена умеренная неоднородность по всей паренхиме за счет линейных гиперэхогенных сигналов (элемент «тяжистости»). Справа — множественные подчелюстные лимфатические узлы, максимальный размер 15,4×6,3 мм, пониженной эхогенности, с гиперэхогенным центром, усиленным кровотоком. Слева — множественные лимфатические узлы более мелкого размера. В околоушной слюнной железе справа визуализируется участок пониженной эхогенности размером 5,5×3,2 мм без признаков кровотока.

Далее пациентка была проконсультирована **стоматологом:** отмечено малое количество слюны, проведена сиалометрия (получено 2,5 мл вязкой слюны, содержащей эпителий и воспалительный осадок), а также сиалометрия (выявлена начальная стадия паренхиматозного паротита с элементами склероза железы).

Девочка находилась в отделении в течение 2 нед, и по результатам обследований диагностированы: «Системная склеродермия, синдром Шегрена».

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания, дополнительно к базисной терапии метотрексатом был назначен преднизолон в дозе 0,75 мг/кг в сут (с последующим снижением дозы). В результате терапии достигнуто снижение титра АНФ с 1:10240 до 1:2560, увеличение объема движений в пораженных суставах (подробные данные в выписке не указаны). Рекомендовано продолжить лечение под контролем клинических анализов крови, следующая госпитализация запланирована через 6 мес.

На фоне терапии через 3 мес после последней госпитализации отмечена положительная динамика с уменьшением степени болезненности и восстановлением полного объема движений в пораженных суставах, а также снижением продолжительности проявлений синдрома Рейно до 1 мин.

В последующем в связи с эпидемиологической ситуацией по COVID-19 плановые госпитализации не проводились. Родители пациентки на связь не выходили.

Прогноз

У детей при смешанном заболевании соединительной ткани благоприятный исход отмечается в 82% случаев, но полная ремиссия является относительно редким собы-

Таблица. Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани
Table. Diagnostic criteria of mixed connective tissue disease

Авторы	Критерии	Диагноз
Sharp G.C. и соавт., 1972 [2]	<p>Большие критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженный миозит 2. Поражение легких (ДСЛ < 70) 3. Синдром Рейно или гипотония пищевода 4. Отечность пальцев или склеродактилия 5. Анти-РНК > 1:10 000 [(анти-РНК (+), анти-Sm (-))] <p>Малые критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Алопеция 2. Лейкопения < 4×10⁹/л 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Тригеминальная невралгия 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Невыраженный миозит 11. Отечность кистей в анамнезе 	<p>Достоверный диагноз 4 больших критерия + наличие анти-U1-РНП > 1:4000, отсутствие анти-Sm</p> <p>Вероятный диагноз 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий + наличие анти-U1-РНП > 1:1000</p>
Alarcon-Segovia D. и Villareal M., 1987 [12]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Серологический критерий (анти-РНП > 1:1600) 2. Клинические критерии <ol style="list-style-type: none"> а) отечность кистей б) синовит в) миозит г) синдром Рейно д) акросклероз с/без проксимальной склеродермии 	<p>Достоверный диагноз Серологический критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии а), г) и д), требуется наличие критериев б) и в)</p>
Kasukawa R. и соавт., 1987 [8]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общие симптомы <ol style="list-style-type: none"> а) синдром Рейно б) отечность пальцев 2. Анти-РНП (+) 3. Симптомы <p><i>Системная красная волчанка</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) полиартрит б) аденопатия в) скуловая сыпь <p><i>Системная склеродермия</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) склеродактилия б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких в) гипомобильность или дилатация пищевода <p><i>Полимиозит</i></p> <ol style="list-style-type: none"> а) мышечная слабость б) повышение активности ферментов в) миогенные изменения при электромиографии 	<p>Достоверный диагноз ≥ 1 общего симптома + анти-РНП + ≥ 1 признака из ≥ 2 заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит)</p>
Kahn M.F. и соавт., 1989 [13]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Серологический критерий (анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре > 1:2000) 2. Клинические критерии <ol style="list-style-type: none"> а) синдром Рейно б) синовиты в) миозит г) отечность пальцев 	<p>Достоверный диагноз Анти-РНП + синдром Рейно + ≥ 2 из остальных 3 критериев</p>

Примечание. АНФ — антиядерный фактор, ДСЛ — диффузионная способность легких, РНП — рибонуклеопротеин; (-) — антитела не выявляются; (+) — антитела выявляются.

Note. АНФ — antinuclear antibody, ДСЛ — diffusing lung capacity, РНП — ribonucleoprotein; (-) — antibodies are not revealed; (+) — antibodies are revealed.

тием. По данным литературы, наиболее частые причины смерти у пациентов с данной патологией связаны с развитием легочной гипертензии и интерстициальных заболеваний легких. Однако у детей, по сравнению с взрослыми, данные состояния развиваются реже, при этом чаще встречаются поражение почек, гематологические нарушения [3, 10].

Прогноз при системной склеродермии у детей более благоприятный, чем у заболевших после 16 лет. Он зависит от степени поражения системы органов. При этом развитие острой нефропатии является самым прогностически неблагоприятным. В отличие от смешанно-

го заболевания соединительной ткани, при системной склеродермии поражение легких протекает относительно доброкачественно [11]. Учитывая полиорганное поражение, у всех пациентов необходимо контролировать артериальное давление, состояние кожи, степень поражения желудочно-кишечного тракта, функцию легких, почек, сердца. Учитывая небольшую продолжительность заболевания (менее 1 года), говорить о прогнозе для нашей пациентки затруднительно. Тем не менее, учитывая возраст дебюта и динамику заболевания, с большой долей вероятности можно сделать вывод о благоприятном прогнозе течения болезни.

Временная шкала Timeline



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии смешанного заболевания соединительной ткани. В различных исследованиях использовали критерии, предложенные G. C. Sharp и соавт. [2], D. Alarcon-Segovia и M. Villareal [12], R. Kasukawa и соавт. [8] и M. F. Kahn и соавт. [13] (табл.), при этом наибольшая чувствительность показана для критериев R. Kasukawa и соавт.: 75% [5] и 77,5% [14]. Характерной особенностью этого заболевания является наличие антител — анти-U1-РНП. Необходимо отметить, что анти-U1-РНП обнаруживаются в 95–100% случаев при смешанном заболевании соединительной ткани, в 13–44% — при системной красной волчанке, в 5–30% — при системной склеродермии и в 10% — при ревматоидном артрите [1, 15]. У описываемой нами пациентки был диагностирован высокий титр данных антител.

Перекрестный синдром, как правило, определяется при комбинации клинических и серологических признаков различных заболеваний соединительной ткани, которые достоверно соответствуют диагностическим критериям двух и более системных заболеваний. Таким образом, перекрестный синдром отличается от смешанной болезни соединительной ткани сочетанием отдельных диагнозов, а не только различных признаков поражения соединительной ткани.

При наличии клинических симптомов и лабораторных признаков, характерных для системных заболеваний соединительной ткани, но при отсутствии достаточного набора критериев для определения конкретной нозологии, устанавливают диагноз «Недифференцированное заболевание соединительной ткани». Имеются классификационные критерии для постановки недифференцированного заболевания соединительной ткани, которые были дополнены критериями исключения, однако единого мнения на этот счет не достигнуто. Согласно имеющимся критериям, наличие анти-U1-РНП является причиной исключения диагноза недифференцированной болезни соединительной ткани в описываемом случае [1, 16].

В начале болезни у описанной нами пациентки мы видели соответствие клинико-лабораторной картины смешанному заболеванию соединительной ткани. Однако поскольку со временем присоединились новые симптомы, были диагностированы системная склеродермия и синдром Шегрена. Необходимо отметить, что при системной склеродермии капилляроскопическая картина имеет характерный вид: появляются расширенные капилляры и уменьшается их число [17]. Возможно, «склеродермический» профиль капилляроскопии у нашей паци-

ентки имел прогностическое значение в плане эволюции в системную склеродермию. Важно обратить внимание на тот факт, что синдром Шегрена редко встречается в педиатрической практике. Вероятно, это связано с трудностями, возникающими при проведении инструментальных обследований, включенных в критерии диагноза. В связи с этим ряд авторов предлагают разработать дополнительные диагностические критерии синдрома Шегрена исключительно для детей [18, 19].

При лечении прогрессирующего диффузного поражения кожи при системной склеродермии, а также при наличии других клинических признаков воспалительной активности (серозит, миозит, интерстициальное поражение легких, рефрактерный синовит и/или теносиновит) показаны глюкокортикостероиды из расчета не более 15 мг/сут, поскольку прием больших доз увеличивает риск развития склеродермического почечного криза [11]. У нашей пациентки за короткий период времени заболевание прогрессировало, на фоне лечения метотрексатом появились новые симптомы, поэтому, как мы считаем, дополнительное назначение преднизолона целесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные формы патологий соединительной ткани, особенно на ранних стадиях, трудно дифференцировать. Может потребоваться несколько месяцев или лет для того, чтобы установить окончательный диагноз. В приведенном клиническом случае первоначальный диагноз смешанной болезни соединительной ткани был установлен у ребенка школьного возраста с синдромом Рейно, который и стал дебютом заболевания. При этом описанный выше случай в дальнейшем трансформировался в системную склеродермию и синдром Шегрена. В связи с этим не вызывает сомнения необходимость длительного катamnестического наблюдения за пациентом с участием ревматологов и других узких специалистов (кардиолога, пульмонолога, нефролога, невролога) в сочетании с лабораторными и инструментальными методами обследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласие родителей пациента на публикацию клинического случая не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

Consent of patient's parents on publication of clinical data was not received. The information provided in this

article was impersonal, any identifying information was deleted.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы // *Альманах клинической медицины*. — 2019. — Т. 47. — № 5. — С. 435–444. [Alekerov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435–444. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.
2. 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. *Am J Med*. 1972;52(2):148–159. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
3. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. *Mixed Connective Tissue Disease*. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Elsevier; 2015. pp. 418–426.
4. Swart JF, Wulffraat NM. Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10:650–652.
5. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic 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;41(4):589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
6. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–160.
7. 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.
8. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp G, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 41–47.
9. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1134–1142. doi: 10.3899/jrheum.121272.
10. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31(3):483–496. doi:10.1016/j.rdc.2005.04.002.
11. *Клинические рекомендации «Системный склероз»*. М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii «Sistemnyi skleroz». Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://kiberis.ru/?p=50526>. Ссылка активна на 22.06.2020.
12. Alarcon-Segovia D, Villareal M. *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 33–40.
13. Kahn MF, Bourgeois P, Aeschlimann A, de Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride. *J Rheumatol*. 1989;16(4):533–535.
14. John KJ, Sadiq M, George T, 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:10.1155/2020/9692030.
15. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1035.
16. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol*. 2005;32(2):213–215.
17. Kubo S, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y. The role of nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Immunol Med*. 2018;41(3):113–119. doi: 10.1080/25785826.2018.1531189.
18. Каледа М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н. Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 5. — С. 54–60. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Sjogren's syndrome with juvenile onset. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(5):54–60. (In Russ).] doi: 10.26442/00403660.2019.05.000189.
19. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjogren's syndrome in comparison to adult Sjogren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):343–351.

ORCID

Т. П. Макарова

<https://orcid.org/0000-0002-5722-8490>

Х. М. Вахитов

<https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>

Д. Р. Сабирова

<https://orcid.org/0000-0003-0501-405X>

Д. И. Садыкова

<https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>

Л. Р. Хуснутдинова

<https://orcid.org/0000-0003-3676-2130>

Н. Н. Фирсова

<https://orcid.org/0000-0001-9979-9964>

А. А. Кучерявая

<https://orcid.org/0000-0003-4288-3297>