

Н.М. Шуба

Киевская медицинская академия последипломного образования

## СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СИНДРОМ ШАРПА)

### Ключевые слова:

смешанное заболевание соединительной ткани, этиология, патогенез, клиническое течение, лечение.

**Резюме.** Обобщены современные данные об этиологии, патогенезе, эпидемиологии и клинических симптомах смешанного заболевания соединительной ткани (синдрома Шарпа); приведены диагностические критерии болезни, методы дифференциальной диагностики и принципы лечения.

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) — своеобразный клинко-иммунологический синдром системного воспалительного поражения соединительной ткани, проявляющийся сочетанием отдельных признаков системной склеродермии (ССД), дерматомиозита (ДМ), системной красной волчанки (СКВ), появлением антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеиду (РНП) в высоких титрах. Прогноз исхода СЗСТ более благоприятен, чем при тех заболеваниях, из признаков которых складывается синдром. Кроме того, у 25–50% больных, по данным P.J.W. Venables (1994), распознают синдром Шегрена.

Большинство ревматических болезней имеют определенную нозологическую очерченность, которая отражена в диагностических критериях для каждой из них. Однако у сравнительно небольшого количества пациентов диагностика этого вида патологии значительно затруднена, поскольку заболевание не соответствует одной нозологической форме.

Термин «смешанное заболевание соединительной ткани», предложенный G. Sharp и соавторами (1972), объединил различные клинические проявления по общему признаку — наличию антител к РНП в одну клиническую форму, называемую иногда синдромом Шарпа. Для СЗСТ, помимо одновременного или последовательного возникновения симптомов двух или трех заболеваний (ССД, СКВ, ДМ), высоких титров сывороточных антител к  $U_1$  РНП, характерны относительная редкость поражения почек, высокая эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) и довольно благоприятный прогноз. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в разных странах, в том числе и в Институте ревматологии РАМН, сущность СЗСТ все еще остается нераскрытой. Так, при длительном наблюдении за больными отмечено изменение клинических симптомов и иммунологических нарушений. Антитела к  $U_1$  РНП — характерный иммунологический маркер СЗСТ, что и позволило включить СЗСТ в подкласс «системные поражения соединительной ткани» (СПСТ)-XIII класса МКБ-10.

Распространение СЗСТ не изучено.

По данным исследования, проведенного в Японии, СЗСТ выявляют лишь в 2,7% случаев при СПСТ, тогда как СКВ — в 20,9%, а ССД и полимиозит — в 5,7 и 4,9% соответственно.

Заболевают преимущественно женщины в возрасте 20–30 лет, их число по отношению к мужчинам составляет от 9:1 до 16:1 (Venables P.J.W., 1994).

Различий по расовым или этническим признакам не обнаружено.

**Этиология и патогенез.** В настоящее время обсуждается роль генетических факторов при СЗСТ, так как описаны семейные случаи заболевания с идентичным HLA-фенотипом. Характерно, что у 66% больных антитела к  $U_1$  РНП ассоциируются с HLA-DR4-фенотипом. В развитии болезни основную роль играют иммунные нарушения, проявляющиеся постоянно высоким титром антител к  $U_1$  РНП (антиядерных антител крапчатого типа свечения при непрямой иммунофлюоресценции, относящихся к классу IgG и направленных к ядерному РНП), гипергаммаглобулинемией, снижением содержания комплемента, наличием ЦИК, а также изменением иммунорегуляторных функций Т-лимфоцитов (снижение супрессорной функции).

Предполагают, что развитие СЗСТ обусловлено молекулярной мимикрией между 33 кД полипептидом  $U_1$  РНП и сходным компонентом в ретровирусах животных.

Предполагают также, что антитела к  $U_1$  РНП проникают в клетки через Fc-рецепторы и разрушают их. В связи с тем, что Fc-рецепторы локализуются преимущественно на Т-супрессорах, происходит разрушение последних, в результате чего наблюдается пролиферация аутореактивных Т-хелперов (Alarcon-Segovia D. et al., 1987), что и объясняет аутоиммунный характер патогенеза СЗСТ.

В стенках сосудов мышц, клубочков почек и дермоэпидермальном стыке дермы обнаружены депозиты IgG, IgM и комплемента, а в пораженных тканях — лимфоидные и плазмоклеточные инфильтраты (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989). Для СЗСТ характерно также развитие пролиферативных процессов во внутренней и средней оболочках крупных сосудов с клиническими признаками легочной гипертензии и других проявлений патологии сосудов.

**Клиническое течение СЗСТ** характеризуется значительным полиморфизмом и динамизмом.

В ранний период СЗСТ преобладают «периферические» признаки, как правило, ассоциируемые с началом ССД, — артралгия и артрит (65–42% случаев), синдром Рейно (65%), отек пальцев рук и всей кисти, реже миозит (23%), лимфаденопатия, лихорадка; типичные кожные симптомы СКВ и ДМ возникают реже, примерно в 8% случаев. Висцерит в ранний период СЗСТ в виде серозита, миокардита отмечают в единичных случаях.

В середине заболевания вместе с увеличением количества больных с «периферическими» симптомами значительное место занимает висцеральная патология. Отмечают симптомы, свойственные ССД (гипотензия пищевода, базальный пневмофиброз, миокардоз и др.), а также СКВ (серозит, пневмонит, поражение почек, ЦНС и др.); примерно у 65% больных — миозит, слабость проксимальных мышечных групп; у 23% — синдром Шегрена. В этот период нередко (около 27% случаев) выявляют отдельные кожные симптомы СКВ (эритематозные высыпания в виде «бабочки», капилляриты), а также (в 23%) — ССД (участки уплотнения кожи на кистях, амимия, гиперпигментация, телеангиэктазия).

В конечный период значительно уменьшается частота возникновения артралгии, отека кистей, миозита, лимфаденопатии, лихорадки, эритематозных высыпаний в виде «бабочки», капилляритов, серозиты отмечают в виде плевральных и (или) перикардальных спаек. Кроме того, заметно регрессируют симптомы воспалительной активности. В то же время чаще проявляются склеродермоподобные кожные синдромы, у 50% больных сохраняются поражения суставов, у  $2/3$  — синдром Рейно.

G. Sharp и соавторы (1975), обобщив данные многолетних наблюдений 200 больных, выделили наиболее часто возникающие клинические симптомы СЗСТ:

- артрит, артралгия (у 95%);
- синдром Рейно (у 85%);
- отек кистей (у 66%);
- миозит, миастения (у 63%);
- гипотония пищевода (у 67%);
- поражение легких (у 67%);
- серозит (у 27%);
- поражение почек (у 5%);
- лимфаденопатия (у 39%);
- склеродермия (у 33%);
- поражение ЦНС (у 10%);
- синдром Шегрена (у 7%).

В последние годы отмечается повышение частоты развития более тяжелой легочной патологии — фиброзирующего альвеолита и легочной гипертензии, как наиболее важных признаков болезни, являющихся особенно прогностически неблагоприятными (Venables P.J.W., 1994).

Приведенные данные совпадают с данными В.А. Насоновой и соавторов (1982), за исключением частоты поражения почек и возникновения синдрома Шегрена, которые у 26 наблюдаемых автором больных отмечали в 10 раз чаще.

Поражение опорно-двигательного аппарата при СЗСТ сопровождается признаками, свойственными трем нозологическим формам — ревматоидному артрит (РА), СКВ, ССД. Такое сочетание часто обнаруживают у одного и того же больного. При этом процесс отличается доброкачественностью, что не свойственно классическим вариантам каждого из этих заболеваний (особенно РА и ССД).

Поражение суставов характеризуется нестойким мигрирующим полиартритом с преимущественным поражением периферических тканей, а также мигрирующими полиартралгиями.

Клинические признаки полиартрита, как правило, отмечают у  $2/3$  больных, при этом отсутствуют истинно прогрессирующие поражения суставного хряща и кости, что свойственно РА. Однако изредка при СЗСТ развивается ульнарная девиация, отмечаются подвывихи в суставах некоторых пальцев кисти, рентгенологически в единичных случаях определяются поверхностные эрозии в некоторых мелких суставах кистей и (или) стоп. Характерно вовлечение в процесс крупных суставов наряду с поражением мелких суставов кистей, как при СКВ.

Кроме того, при СЗСТ возможно возникновение аваскулярного некроза костей суставов, ранее не пораженных воспалительным процессом (двусторонний некроз головок бедренных костей, некроз головки плечевой кости и др.), характерные для СКВ, а также рентгенологически — кальциноз мягкой ткани конечностей, остеолитические изменения концевых фаланг пальцев верхних конечностей (характерные для ССД).

Синдром Рейно — один из наиболее частых и ранних признаков СЗСТ. Только в 50% случаев этот синдром характеризуется типичным двух- и трехфазным изменением цвета акральных отделов конечностей и, в отличие от ССД, крайне редко отмечают ишемический некроз или язвы.

Отек пальцев («сосискообразные пальцы») или всей кисти, как правило, сопровождается синдромом Рейно, характеризуется мягким, «подушкообразным» отеком, редко плотным, практически не завершается индурацией и атрофией кожи со стойкими сгибательными контрактурами (как при ССД).

Клиническая картина при поражении мышц у пациентов с СЗСТ различна — от преходящих локальных миозитов и миалгий до выраженной картины полимиозита с типичным поражением проксимальных мышечных групп и значительной мышечной слабостью. Содержание сывороточных ферментов (креатинфосфокиназы, альдолазы, АСТ) повышается умеренно и быстро нормализуется (так же, как и клиника миозита) под влиянием терапии ГКС в средних дозах.

Результаты длительного наблюдения пациентов с СЗСТ свидетельствуют, что полимиозит может быть причиной смерти почти 40% из них (Venables P.J.W., 1994).

Поражение пищевода, в частности его гипокинезия, довольно частый синдром при СЗСТ, однако жалобы при нем крайне редки (это в основном дисфагия, изжога). В диагностике поражения пищевода важное место занимают рентгенологические исследования, при которых выявляются замедление пассажа бария, ослабление и исчезновение перистальтических волн, недостаточность кардии, а также манометрические, выявляющие нарушения подвижности стенок пищевода (на уровне нижних  $2/3$ ), крайне редко достигающие такой степени, как при ССД.

Поражение серозных оболочек и легких выявляют более чем у половины больных СЗСТ. Серозит, как правило, протекает по типу адгезивного плеврита и (или) перикардита, преимущественно диагностируемого рентгенологически. В активную фазу болезни описаны также случаи выпотного плеврита и перикардита. Поражение легких проявляется одышкой, легочной гипертензией (но

чаще симптомы отсутствуют), нарушением диффузии. Снижение жизненной емкости легких наблюдается в более поздние стадии заболевания. Рентгенологически при СЗСТ отмечают усиление и деформацию легочного рисунка по типу базального пневмосклероза, реже диффузного с образованием в легких множественных кист. Иногда в активный период болезни наблюдают симптомы волчаночного пневмонита, фиброзирующего альвеолита с легочной гипертензией, в последнее время — все чаще.

Часто диагностируют перикардит, однако у детей возможно развитие миокардита.

Поражение кожи при СЗСТ характеризуется наличием специфических и неспецифических признаков различных системных и кожных заболеваний. Так, кроме так называемых признаков склеродермии (мягкого или плотного отека пальцев рук или всей кисти, амимии, натянутости и блеска кожи лица, телеангиэктазий, нарушения пигментации и др.), в разные периоды болезни обнаруживаются специфические для СКВ симптомы: эритематозные высыпания в виде «бабочки», капилляриты, дискоидная волчанка, алопеция, поражение слизистых оболочек, особенно полости рта, фотосенсибилизация, а также признаки, характерные для ДМ (периорбитальный отек с «гелиотропным» окрашиванием кожи век, симптом Готтрона). В  $1/3$  случаев при СЗСТ описаны (Насонова В.А. и соавт., 1982) неспецифические кожные проявления — крапивница, эритематозные пятна, многоформная эритема, витилиго и др.

Важным критерием СЗСТ является редкость поражения почек (по данным литературы, от 5 до 10%), а при наличии его — доброкачественное течение. Как правило отмечают изолированную умеренную протеинурию и (или) гематурию. При морфологическом исследовании выявляют обычно сегментарный, очаговый или мезангиальный гломерулонефрит. Тяжелый нефротический синдром и «склеродермическая почка» с почечной недостаточностью развиваются редко.

Поражение ЦНС (цереброваскулит, асептический менингит, мигрень) наблюдают редко, гораздо чаще при СЗСТ диагностируют полинейропатию.

При СЗСТ может развиваться синдром Шегрена (как правило, протекающий более доброкачественно, чем первичный), а также тиреоидит Хашимото.

Из общих клинических проявлений болезни отмечают лихорадку различной степени выраженности, лимфаденопатию, редко — спленомегалию и гепатомегалию.

#### Показатели лабораторных исследований.

Данные общеклинических лабораторных исследований при СЗСТ неспецифичны. Более чем у 50% больных выявляют умеренную анемию (Hb ниже 110 г/л), лейкопению (лейкоцитов менее  $4 \cdot 10^9$ /л), повышение СОЭ (более 25 мм/ч), редко — тромбоцитопению.

Кроме того, при СЗСТ наиболее часто отмечают гипергаммаглобулинемию (более 22%), причем в  $2/3$  случаев — при первом обследовании.

Иммунологическим маркером СЗСТ считают антитела к ядерному U1 РНП в высоких титрах (по данным G.G. Sharp и соавторов, — в 100% случаев, а по

данным В.А. Насоновой и соавторов, — в 78,2%). Довольно часто (от 76,8 до 94%) при СЗСТ иммунофлюоресцентным методом определяют антинуклеарный фактор (АНФ) крапчатого типа свечения, также возможно появление РФ, реже LE-клеток, гипокомплементемии, ЦИК (чаще в активную фазу болезни).

На фоне симптомов полимиозита характерно повышение активности креатинфосфокиназы, альдолазы, АСТ, лактатдегидрогеназы.

Диагностические критерии, предложенные D. Alarcon-Segovia и соавторами (1987), подтверждены J.M. Amigues и соавторами (1996):

#### СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:

1. Высокие титры анти-РНП-антител
2. Титр гемагглютинации выше 1:1600

#### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:

1. Отек кистей.
2. Синовит.
3. Миозит (подтвержден данными биопсии или лабораторных исследований).
4. Синдром Рейно.
5. Склеродактилия.

При наличии трех или более критериев можно установить диагноз СЗСТ.

Чувствительность составляет 62,5%, специфичность — 86,2%.

Критерии подтверждены.

Диагностические критерии, предложенные M.F. Kahn и соавторами (1991), подтверждены J.M. Amigues и соавторами (1996).

#### СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ:

1. Высокие титры (выше 1:2000) анти-РНП антител, представляющие собой АНФ крапчатого типа свечения

#### КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ:

- 2а. Синдром Рейно.
- 2б. Синовит.
- 2в. Миозит.
- 2г. Отек пальцев.

При наличии критериев 1 и 2а, двух и более из 2б — 2г можно установить диагноз СЗСТ.

Чувствительность составляет 62,5%, специфичность — 86,2%.

Критерии подтверждены.

Однако для установления окончательного диагноза СЗСТ часто необходимо многолетнее наблюдение и повторное тщательное обследование больного, поскольку иногда СЗСТ — лишь этап в развитии другого ревматического заболевания.

Дифференциальная диагностика СЗСТ и других ревматических заболеваний, отдельные симптомы которого и составляют его клиническую картину, представлена в таблице (Насонова В.А. и соавт., 1982).

**Лечение.** При СЗСТ высокоэффективны ГКС (преднизолон, метилпреднизолон и др.). Доза ГКС и длительность лечения зависят от активности процесса и характера органических поражений. Как правило, ГКС применяют в средних и низких дозах курсом длительностью 2–3 мес. ГКС в высоких дозах назначают при выраженном синдроме полимиозита, а также при активном процессе и прогрессирующих признаках СКВ (поражения почек и ЦНС). Продолжительность лечения может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет.

Дифференціальна діагностика СЗСТ і других ревматических захворювань

Симптом, показатель	СЗСТ	СКВ	ССД	ДМ	РА
Синдром Рейно	++++	++	++++	Редко	+
Отек кистей	+++	Редко	+++	+	+
Артрит (в том числе эрозивный)	+++/+	++/0	++/+	Редко	+++ / ++++
Миозит	+++	+	+	++++	Редко
Гипотензия пищевода	++	+	+++	++	+ -
Пневмофиброз	++	++	+++	+	+
Лимфаденопатия	++	+++	Редко	Редко	+
Серозит	++	+++	+	Редко	+
Гломерулонефрит нефротический синдром	+/- -	+++ / ++++	+ / 0	0	+ / +
Цереброваскулит	+	+++	Редко	0	Редко
Лихорадка выше 38 °С	++	+++	Редко	Редко	+
«Бабочка», капилляриты	++	+++	0	0	0
Плотный отек, склеродактилия	++	+	++++	-	-
Периорбитальный отек, симптом Готтрона	+	Редко	Редко	+++	0
Синдром Шегрена	+	+	++	+	++
Гипергаммаглобулинемия более 22%	++++	++	+++	+	+
Анти-РНП	++++	+	+	0	+
Антитела к ДНК	+	++++	+	Редко	+
LE-клетки	+	++++	Редко	0	+
Повышение СОЭ более 25 мм/ч	+++	+++	+	Редко	+++
РФ	++	+	++	+	+++
Снижение СН 50%	+	+++	Редко	Редко	Редко
Анемия, Hb ниже 110 г/л	+	+++	Редко	0	Редко
Лейкопения, лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9 / л$					

В случае недостаточной эффективности ГКС применяют цитостатические препараты, чаще азатиоприн (в течение 2–24 мес).

Широко используют нестероидные противовоспалительные препараты, в настоящее время преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки, мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки, особенно при суставном синдроме. По показаниям применяют сосудорасширяющие средства, антиагреганты, проводят аппликации димексида и др.

Половина больных, как правило, остаются трудоспособными.

Прогноз при СЗСТ в целом удовлетворительный. Смертность среди больных, по данным A.L. Claudy (1981), составляет 7%. Наиболее часто причиной смерти является почечная недостаточность или легочная гипертензия (легочная недостаточность).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Каррея Х. Л.Ф. (ред.) (1990) Клиническая ревматология. Медицина, Москва, 448 с.
- Коваленко В.Н. (ред.) (1999) Ревматические болезни: критерии диагностики и программы лечения. КомПолиС, Киев, 123 с.
- Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (ред.) (1994) Избранные вопросы ревматологии в клинике внутренних болезней. Киев.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г. (1989) Клиническая ревматология. Медицина, Москва.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В. (1997) Ревматические болезни. Медицина, Москва, 520 с.
- Alarcon-Segovia D., Villareal M. (1987) Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. In: Kasukawa R., Sharp G.C. (Eds.) Mixed connective tissue and antinuclear antibodies. Elsevier, Amsterdam, p. 33–40.
- Amigues J.M., Cantagrel A., Abbai M., Mazieres B. (1996) Comparative study of 4 diagnosis Criteria sets for mixed connective tissue diseases in patients with anti-RNP antibodies. J. Rheumatol., 23: 2055–2062.
- Kahn M.F., Apeelboom T. (1991) Syndrome de Sharp. In: Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J. (Eds.) Les maladies systemique. Flammarion, Paris, 545–556.
- Sharp G.C., Irvin W.S., Tan E.M., Gould R.G., Holman H.R. (1972) Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease

syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Amer. J. Med., 52(2): 148–159.

Sharp G.C., Sigsen B.N. (Eds.) (1985) Mixed connective tissue disease in arthritis and allied conditions. D.J. McCarty, Philadelphia, 64.

Venables P. (Ed.) (1994) Overlap syndromes and mixed connective tissue disease: Copeman's textbook of rheumatic diseases. J. Scott, Edinburgh, 2: 1269–1277.

#### ЗМІШАНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ (СИНДРОМ ШАРПА)

Н.М. Шуба

**Резюме.** Узагальнені сучасні дані щодо етіології, патогенезу, епідеміології та клінічних симптомів змішаного захворювання сполучної тканини (синдрому Шарпа); наведені діагностичні критерії хвороби, методи диференціальної діагностики та принципи лікування.

**Ключові слова:** змішане захворювання сполучної тканини, етіологія, патогенез, клінічний перебіг, лікування.

#### MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (SHARP'S SYNDROME)

N.M. Shuba

**Summary.** In the review the modern data concerning etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment of mixed disease of connective tissue are represented.

**Key words:** etiology, pathogenesis, clinical symptoms, treatment.

#### Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна  
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9  
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра терапии и ревматологии