



Обзор

Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы

Алекперов Р.Т.^{1,2}

Системная красная волчанка, системная склеродермия, воспалительные миопатии и ревматоидный артрит – системные заболевания соединительной ткани, характеризующиеся гетерогенной клинической симптоматикой и переменным течением. К настоящему времени предложены обновленные диагностические критерии для ранней диагностики каждого из заболеваний этой группы. Вместе с тем у части пациентов уже в дебюте болезни или с течением времени выявляется сочетание признаков, характерных для разных заболеваний группы. Такие состояния обозначают как смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани или перекрестный синдром, нозологическая идентичность которых остается предметом обсуждения. Ранее была терминологическая путаница, и схожие состояния описывались под разными названиями в зависимости от предпочтений автора. Существовало мнение о том, что эти состояния являются ранней стадией или клинически «неполной» формой того или иного заболевания соединительной ткани. Однако, как показали наблюдения больших групп пациентов, болезнь которых представлена набором отдельных признаков нескольких заболеваний соединительной ткани, у большинства из них клиническая картина остается неизменной на протяжении многих лет. Признанием права на «нозологическую самостоятельность» можно

считать то, что только по *смешанному заболеванию соединительной ткани* разными авторами и группами исследователей предложены четыре варианта диагностических критериев. Эти критерии имеют небольшие различия по количеству клинических признаков, но во всех них обязательным параметром указывается наличие антител к U1-рибонуклеопротеину в высоких титрах. Общими клиническими признаками для этих диагностических критериев являются синдром Рейно, артриты, миозит и отечность пальцев или склеродактилия. Другую категорию составляют пациенты с моно- или олигосимптомными проявлениями, характерными для системных заболеваний соединительной ткани, но без специфических иммунологических маркеров. У части этих больных в достаточно короткое время, обычно от нескольких месяцев до 1–2 лет, развиваются другие клинические симптомы и признаки, соответствующие достоверному диагнозу какого-либо заболевания соединительной ткани. В то же время у значительного числа пациентов с олигосимптомным течением на протяжении длительного времени отмечается стабильное состояние без дальнейшей эволюции болезни. Такие случаи определяют как *недифференцированное заболевание соединительной ткани*. Чтобы избежать ошибочной диагностики транзиторной формы или ранней стадии какого-либо заболевания соединительной ткани, в предложенных классификационных критериях

наряду с критериями включения представлены также клинические и серологические критерии исключения. К отдельной категории отнесены пациенты с сочетанием клинических признаков, достаточных для достоверного диагноза по меньшей мере двух системных заболеваний соединительной ткани. У этих пациентов диагностируется *перекрестный синдром* с указанием в каждом случае составляющих заболеваний соединительной ткани, так как это во многом определяет индивидуальное лечение и прогноз. Выделение таких клинических вариантов системных заболеваний соединительной ткани становится все более обоснованным благодаря концепции полиаутоиммунитетности, привлекающей к себе все больший интерес исследователей.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, перекрестные синдромы

Для цитирования: Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):435–44. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.

Поступила 30.01.2019; доработана 24.03.2019; принята к публикации 28.03.2019; опубликована онлайн 29.05.2019

Системные заболевания соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которым свойственно полиорганное поражение и широкий спектр аутоантител. Каждое из этих заболеваний имеет характерную клиническую картину и специфические серологические маркеры, на основе которых разработаны классификационные или диагностические критерии.

Вместе с тем не редки случаи, когда у пациента не наблюдается достаточного набора критериев, необходимых для достоверного диагноза, или, наоборот, имеются признаки двух и более системных заболеваний соединительной ткани. Такие случаи могут представлять диагностические трудности, приводящие, в свою очередь, к позднему или неверному диагнозу. У этой категории пациентов диагноз формулируется как смешанное



Алекперов Ризван Таир оглы – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹, ст. науч. сотр.²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, каб. 219, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 68 40.
E-mail: ralekperov@list.ru

заболевание соединительной ткани (СЗСТ), недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ) или перекрестный синдром. В этой связи нашей целью стал обзор принципов диагностики этих заболеваний, принятых к настоящему времени.

Смешанное заболевание соединительной ткани

В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. [1] впервые описали СЗСТ у группы больных, имеющих признаки разных системных заболеваний соединительной ткани. Тогда же высказано мнение, что СЗСТ представляет собой «...очевидно отдельный ревматический синдром, ассоциирующийся с высоким титром антител к экстрагируемому ядерному антигену», сейчас известному как U1-рибонуклеопротеин (РНП), «...который включает комбинацию клинических признаков, наблюдаемых при системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД) и полимиозите (ПМ)». С тех пор СЗСТ было детально охарактеризовано и сейчас включает следующие основные клинические и лабораторные признаки:

- синдром Рейно;
- отечность пальцев;
- артриты/артралгии;
- акроостеолиз;
- дисфункцию пищевода;
- миозит;
- фиброз легких;
- легочную гипертензию;
- высокий уровень антител к U1-РНП;
- антитела к U1 малому ядерному РНП 70 кДа (U1-РНП-70).

При этом диагноз СЗСТ не подразумевает одновременного присутствия признаков СКВ/ССД/ПМ. Эти признаки могут появляться последовательно, а их комбинация нехарактерна для ранней стадии болезни.

Тем не менее вопрос о СЗСТ как об отдельном заболевании остается предметом дискуссии. Некоторые авторы продолжают считать СЗСТ ранней стадией СКВ, ССД или перекрестного синдрома [2]. S. Cappelli и соавт. [3] изучали вопрос нозологической самостоятельности СЗСТ. Авторы анализировали соответствие диагноза СЗСТ трем вариантам классификационных критериев (Sharp, Alarcón-Segovia и Kasukawa) у 160 больных в дебюте болезни и, в среднем, после 8 лет наблюдения, а также клинические и серологические предикторы развития другого заболевания соединительной ткани. За время наблюдения 58% больных соответствовали

классификационным критериям Kasukawa; у 17,3% развилась достоверная ССД, у 9,1% – СКВ, у 2,5% – ревматоидный артрит (РА), в 11,5% случаев установлено НЗСТ и в 1,7% – перекрестный синдром. Как оказалось, наиболее чувствительными были критерии Kasukawa (75%) и Alarcón-Segovia (73%) по сравнению с критериями Sharp (42%). Наличие антител к ДНК ассоциировалось с развитием СКВ, а гипотония, дилатация пищевода и склеродактилия – с развитием ССД. Исследователи пришли к заключению, что СЗСТ – самостоятельная клиническая форма, но у части больных могут развиваться другие формы системных заболеваний соединительной ткани.

Предполагается, что при СЗСТ имеют значение такие патофизиологические нарушения, как гиперактивность В-лимфоцитов, приводящая к повышению уровня анти-U1-РНП и анти-U1-РНП-70 антител; апоптотная модификация U1-70 антигена с развитием иммунного ответа к нему; ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости DRB1*04/*15. В общенациональном исследовании в Норвегии S.T. Flåm и соавт. [4] выявили, что HLA-B*08 и DRB1*04:01 были факторами риска развития СЗСТ и отличались от аналогичных факторов риска при СКВ, ССД и ПМ/дерматомиозите (ДМ). Согласно данным популяционных исследований, заболеваемость СЗСТ составляет 2 случая на 100 тысяч в год в США, 2,7 – в Японии и 2,1 – в Норвегии [5–7].

СЗСТ может проявляться разными клиническими симптомами и признаками, определяемыми при физикальном обследовании. У большинства больных отмечается синдром Рейно, артралгии или артриты, отечность пальцев кистей, склеродактилия или акросклероз, умеренный миозит. Эти признаки с разной частотой наблюдаются в дебюте или на каком-то этапе заболевания. Часто наблюдается вовлечение легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, периферической нервной системы и гематологические изменения [8]. До настоящего времени представлены 4 варианта диагностических критериев СЗСТ, названные по именам авторов, – критерии Sharp [1], Alarcón-Segovia [9], Kasukawa [10] и Kahn [11]. Эти критерии перекрещиваются по многим параметрам (табл. 1).

Сравнение четырех вариантов показало наибольшую чувствительность и специфичность критериев Alarcón-Segovia (62 и 86% соответственно), а также критериев Kahn [12].

Общим для всех представленных вариантов диагностических критериев является обязательное наличие высоких титров анти-РНП

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

**Таблица 1.** Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани

Автор	Критерий	Диагноз
Sharp G.C. и соавт., 1972 [1]	<p><i>Большие критерии</i></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 > 1:10000 [(анти-РНК (+), анти-Sm (-))] <p><i>Малые критерии</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Алопеция 2. Лейкопения < 4 × 10⁹/л 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Тригеминальная невропатия 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Невыраженный миозит 11. Отечность кистей в анамнезе 	<p><i>Достоверный диагноз:</i> 4 больших критерия, анти-U1-РНП > 1:4000, отсутствие анти-Sm</p> <p><i>Вероятный диагноз:</i> 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий, анти-U1-РНП > 1:1000</p>
Alarcón-Segovia D. и Villareal M., 1987 [9]	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Серологический критерий</i> Анти-РНП > 1:1600 2. <i>Клинические критерии</i> а) отечность кистей б) синовит в) миозит г) синдром Рейно д) акросклероз с/без проксимальной склеродермии 	<p><i>Достоверный диагноз:</i></p> <p>1-й критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии а), г) и д), требуется наличие критериев б) и в)</p>
Kasukawa R. и соавт., 1987 [10]	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Общие симптомы</i> а) синдром Рейно б) отечность пальцев 2. <i>Анти-РНП (+)</i> 3. <i>Симптомы</i> Системная красная волчанка а) полиартрит б) аденопатия в) скуловая сыпь Системная склеродермия а) склеродактилия б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких в) гипомобильность или дилатация пищевода Полиммиозит а) мышечная слабость б) повышение уровня ферментов в) миогенные изменения при электромиографии 	<p><i>Достоверный диагноз:</i> ≥ 1 из 2 общих симптомов + анти-РНП + ≥ 1 признака из 2 и более следующих заболеваний соединительной ткани: системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит</p>
Kahn M.F. и соавт., 1989 [11]	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Серологический критерий</i> Высокий титр анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре > 1:2000 2. <i>Клинические критерии</i> а) синдром Рейно б) синовиты в) миозит г) отечность пальцев 	<p><i>Достоверный диагноз:</i> анти-РНП + синдром Рейно + ≥ 2 из остальных 3 критериев</p>

АНФ – антинуклеарный фактор, ДСЛ – диффузионная способность легких, РНП – рибонуклеопротеин; (-) – антитела не выявляются; (+) – антитела выявляются

антител, что указывает на значение, которое при-
дается этим аутоантителам как в диагностике, так
и в патофизиологии СЗСТ. Мишенью анти-РНП
антител становятся частицы U1 экстрагируемо-
го ядерного антигена РНП, который состоит из

малых ядерных РНК U1 и трех и более U1-РНК-
связывающих белков. РНП – часть сплайосо-
мы и также включает антиген Smith (Sm) – ми-
шень для анти-Sm антител. Чувствительность
анти-РНП антител при отдельных системных

заболеваниях соединительной ткани составляет 95–100% при СЗСТ, 13–44% – при СКВ, 20–30% при дискоидной красной волчанке, 5–30% – при ССД и 10% – при РА [13, 14]. Для СЗСТ характерно значительное повышение титра анти-РНП антител, тогда как низкие титры ассоциируются с другими ревматическими заболеваниями. Применение более специфических маркеров (анти-U1-РНП-70 или анти-Sm-D) позволяет дифференцировать СКВ и СЗСТ. IgM серотип анти-U1-РНП антител чаще выявляется у больных СКВ, тогда как IgG серотип обнаруживают только при СЗСТ. Знание особенностей клинических ассоциаций анти-U1-РНП антител может помочь ранней диагностике редких, но возможных осложнений собственно СКВ (например, легочной артериальной гипертензии) [15].

Недифференцированное заболевание соединительной ткани

Системные заболевания соединительной ткани дебютируют широким спектром различных клинических признаков и лабораторных изменений. Разнообразие признаков и симптомов часто усложняет диагностику ревматических заболеваний. Для многих из них разработаны диагностические и классификационные критерии, отдельные из которых включены в диагностические критерии нескольких заболеваний. В тех случаях, когда имеются клинические симптомы и лабораторные признаки, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, но при этом нет достаточного набора критериев для диагностики конкретной нозологии, диагноз формулируют как НЗСТ. Концепцию недифференцированных соединительнотканых синдромов предложили в 1980 г. Е.С. LeRoy и соавт. [16] для характеристики смешанных или перекрестных синдромов. С этого времени опубликованы многочисленные описания случаев, серий случаев и клинические исследования, в которых были использованы различные критерии для определения НЗСТ. Различия в определении НЗСТ приводят к неоднозначности результатов исследований и трудностям интерпретации выводов и заключений.

В 1999 г. М. Mosca и соавт. [17] разработали предварительные классификационные критерии НЗСТ, которые стали широко использоваться. Авторы отнесли к НЗСТ случаи, в которых признаки и симптомы соответствуют системным заболеваниям соединительной ткани, но при этом не набирается требуемое количество критериев для достоверного диагноза определенного заболевания соединительной ткани – РА, СКВ, ССД,

ПМ или ДМ, СЗСТ, синдрома Шегрена (СШ). Согласно этим критериям, для постановки диагноза НЗСТ требуется наличие антинуклеарного фактора, а длительность болезни должна быть не менее 3 лет. Случаи с меньшей длительностью определяют как раннее НЗСТ. Были предложены и другие дефиниции НЗСТ [18–22]. Однако многие из них имеют ограничения, так как могут включать отдельные заболевания соединительной ткани на ранних стадиях или неполные формы этих заболеваний. В 2008 г. М. Mosca и соавт. [23] признали, что хотя предложенные ими классификационные критерии исключают большинство пациентов с эволюционирующим определенным заболеванием соединительной ткани, в то же время они имеют очевидные ограничения. Эти критерии не позволяют поставить диагноз НЗСТ в самом начале болезни. Кроме того, они не исключают медленно развивающегося заболевания соединительной ткани или неполные формы других заболеваний соединительной ткани. Чтобы избежать ошибочной диагностики транзитной формы или ранней стадии какого-либо заболевания соединительной ткани, классификационные критерии были дополнены критериями исключения [24] (табл. 2).

Однако все еще не достигнуто единого мнения относительно критериев диагностики НЗСТ [25]. НЗСТ может эволюционировать в какое-либо заболевание соединительной ткани у 20–40% больных, а в 50–60% случаев остается недифференцированным [23]. У 10–20% больных симптомы в конечном итоге ослабевают, и болезнь никогда не трансформируется в определенное заболевание соединительной ткани [26]. В нескольких исследованиях оценивалась трансформация НЗСТ после многолетнего наблюдения. По результатам 5-летнего наблюдения 665 больных НЗСТ в Венгрии Е. Bodolay и соавт. [27] отмечали развитие того или иного заболевания соединительной ткани у 34% больных, в том числе РА – в 13%, СШ – в 7%, СКВ – в 4%, ССД – в 3%, СЗСТ – в 4%, системного васкулита – в 3% и ПМ – в 0,5% случаев. В 12% случаев наступила полная ремиссия. Авторы установили, что наибольшая вероятность эволюции НЗСТ в определенное заболевание соединительной ткани отмечается в первые 2 года после появления симптомов. В другом многоцентровом исследовании, проведенном в США, 213 больных с НЗСТ были повторно обследованы через 10 лет [28]. Пациенты были подразделены на 3 категории: изолированный синдром Рейно (31 больной), неуточненный полиартрит (67 больных) и НЗСТ (115 больных),

**Таблица 2.** Предварительные классификационные критерии недифференцированного заболевания соединительной ткани

Критерии включения	Клинические критерии исключения	Лабораторные критерии исключения
Признаки и симптомы, предполагающие наличие заболевания соединительной ткани, но не отвечающие диагностическим или классификационным критериям какого-либо определенного заболевания* по меньшей мере в течение 3 лет. Если длительность болезни менее 3 лет, может быть установлен диагноз ранее недифференцированного заболевания соединительной ткани	Скуловая сыпь Подострая кожная волчанка Дискоидная волчанка Кожный фиброз Гелиотропная сыпь Папулы Готтрона Эрозивный артрит	Анти-ДНК Анти-Sm Анти-U1-РNP Анти-Scl70 АЦА Анти-La/SSB Анти-Jo1 Анти-Mi2
Наличие антинуклеарных антител в двух анализах		

АЦА – антицентромерные антитела, РNP – рибонуклеопротеин

* Системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия, полимиозит / дерматомиозит, ревматоидный артрит и синдром Шегрена

которое устанавливалось при наличии не менее 3 из 11 признаков, указывающих на вероятность системного заболевания соединительной ткани. Из 115 больных НЗСТ 47 были из наблюдения, 12 умерли. У 12 больных отмечалась ремиссия, у 6 развился РА, у 11 – СКВ, у 3 – ССД, по одному случаю – псориатический артрит и миастения. В оставшихся 26 случаях диагноз оставался прежним [цит. по 29]. Вероятность эволюции в определенное заболевание соединительной ткани самая высокая в течение первых 3–5 лет заболевания, после этого срока вероятность такой трансформации уменьшается [30, 31]. Отмечается, что у больных с НЗСТ, у которых трансформация в то или иное заболевание соединительной ткани происходит в более поздние сроки, наблюдается менее выраженная клиническая картина с меньшей частотой серьезных осложнений и с лучшим прогнозом [27, 31]. Вместе с тем возможны исключения. Так, при НЗСТ описаны жизнеугрожающие органические поражения и осложнения, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру [32], миокардит [33], неспецифическую интерстициальную пневмонию [34], кардиоваскулярные осложнения [35], васкулит [36], тампонаду сердца [37] и повреждение печени [38]. Выживаемость при НЗСТ сопоставима с РА и СКВ [28].

Подобно многим другим аутоиммунным заболеваниям, НЗСТ значительно чаще диагностируются у женщин, которые, по разным данным, составляют от 78 до 95% больных [18, 27, 31]. НЗСТ, как правило, диагностируется у пациентов на 3–5-й декадах жизни, однако имеются сообщения о заболевании у детей и пожилых [39]. Интересно, что у больных СКВ с предшествующей историей НЗСТ СКВ диагностируется приблизительно на 6 лет позже, чем у больных без предшествующей истории НЗСТ [27]. При НЗСТ могут наблюдаться различные признаки и симптомы. По

обобщенным данным к наиболее частым проявлениям в начале заболевания относятся синдром Рейно (48–59%), артралгия (37–81%), артриты (22–71%), кожно-слизистые симптомы (фоточувствительность, скуловая сыпь, алопеция и язвы слизистой ротовой полости) (23–52%), лихорадка (15–23%), сухой синдром (12–42%), признаки поражения центральной нервной системы (8,5%) [18, 27, 31, 39, 40]. Диагноз НЗСТ может быть установлен только после полного обследования в соответствии с существующими в каждом конкретном случае клиническими признаками и симптомами для исключения других возможных заболеваний со схожими проявлениями. Ранняя диагностика необходима для начала соответствующей терапии, мониторинга и определения прогноза [41]. Например, L.D. Heinlen и соавт. [42] сообщают, что 80% пациентов с СКВ имеют по крайней мере один клинический критерий за 4–5 месяцев до установления диагноза. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование могут выявить многие признаки и симптомы, которые помогут дифференциальной диагностике; соответствующие лабораторные исследования также способствуют определению точного диагноза. Отдельные признаки и симптомы могут прогнозировать эволюцию НЗСТ в определенное заболевание соединительной ткани (табл. 3) [17, 18, 27, 40, 41, 43].

Исходя из этого, дифференциальная диагностика НЗСТ включает широкий спектр заболеваний, а именно: антифосфолипидный синдром, ДМ/ПМ, СЗСТ, перекрестные синдромы, синдром Рейно, РА, ССД, СШ, СКВ. В зависимости от представленного в каждом конкретном случае комплекса клинических симптомов помимо общего набора анализов крови следует провести исследование на наличие соответствующих аутоантител (компоненты комплемента – С3, С4, СН50; антитела к циклическому цитруллинированному

Таблица 3. Предикторы прогрессирования недифференцированного заболевания соединительной ткани в определенное заболевание соединительной ткани

Заболевание соединительной ткани	Признаки и симптомы	Лабораторные данные
Системная склеродермия	Склеродактилия, синдром Рейно, сухой синдром, дисфункция пищевода	АНФ: нуклеолярное свечение
Системная красная волчанка	Возраст, лихорадка, фоточувствительность, серозиты, алопеция	АНФ, анти-ДНК, анти-Sm, АКЛ, положительная проба Кумбса, лейкопения
Синдром Шегрена	Ксеростомия, ксерофтальмия, синдром Рейно	анти-SSA, анти-SSB
Ревматоидный артрит	Симметричный полиартрит	РФ, повышение СОЭ (> 70 мм/ч)
Смешанное заболевание соединительной ткани	Пищеводный рефлюкс, полиартрит, синдром Рейно	АНФ, анти-U1-RNP

АКЛ – антитела к кардиолипину, АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

пептиду (АЦЦП), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm, анти-U1-RNP, анти-Jo1, анти-Mi2, анти-Scl70, анти-кардиолипиновые, анти-бета-2-гликопротеин 1, анти-Ku антитела и/или волчаночный антикоагулянт), а также RPR-тест (реакция Вассермана).

Перекрестные синдромы

Перекрестный синдром – термин, используемый для описания гетерогенных состояний, которые характеризуются комбинацией признаков различных заболеваний соединительной ткани. В отличие от СЗСТ и НЗСТ перекрестными синдромами в целом считаются случаи сочетания у одного пациента клинических и серологических признаков, соответствующих достоверному диагнозу двух и более аутоиммунных заболеваний соединительной ткани [44–46]. У больных признаки отдельных заболеваний могут появляться одновременно или последовательно и в разное время. Вопрос о том, почему у одних больных развивается только одно заболевание соединительной ткани, а у других имеется комбинация клинических признаков разных болезней, до сих пор остается без ответа. Возможно, в основе этого перекреста лежит генетическая предрасположенность [47, 48]. Так, E. Koumakis и соавт. [48] установили, что ген, находящийся в регионе *TNFAIP3*, ассоциируется с повышенным риском перекреста при ССД.

Классификация перекрестных синдромов построена на особенностях комбинации клинической симптоматики. Отдельные специфические

аутоантитела или сочетание антител могут быть полезными в определении варианта перекрестного синдрома и подборе терапии (табл. 4) [45].

Доля пациентов с перекрестным синдромом среди больных с системными заболеваниями соединительной ткани различается в зависимости от популяции. В европейской группе больных ССД перекрестный синдром выявлен у 22% (28 из 126) [49]. Перекрестный синдром при лимитированной форме ССД определяли значительно чаще, чем при диффузной форме, – у 33 и 8% соответственно. Наиболее частым сочетанием была комбинация ССД с синдромом Шегрена, ДМ/ПМ, РА, существенно реже с СКВ. А в бразильской группе из 31 больного с ДМ/ПМ-перекрестными синдромами частота перекреста ДМ/ПМ с другими заболеваниями соединительной ткани составила: 48% с ССД, 29% с СКВ и 23% с РА [50]. В канадской когорте из 100 больных с воспалительными миопатиями признаки ССД отмечались у 29, и эти пациенты составляли 42% из 24 больных с перекрестным синдромом [51]. Признаки миопатии могут появиться одновременно, а также до или на фоне достоверной ССД. При таком перекрестном синдроме преобладала диффузная ССД и наблюдалась ассоциация с кардиомиопатией [52]. Специфическими серологическими маркерами для перекрестного синдрома ССД + ДМ/ПМ являются анти-PM-Scl, анти-Ku, анти-U2-RNP и анти-U5-RNP антитела [53]. Анти-PM-Scl антитела ассоциируются с артритом и доброкачественным течением интерстициального фиброза легких. В отличие от ПМ при ССД + ДМ/ПМ не выявлялись анти-Jo-1 антитела. Кроме того, при перекрестном синдроме ССД + ДМ/ПМ анти-Ku антитела не ассоциировались с опухолями, но не в случае изолированного ДМ/ПМ. По данным одного из исследований, смертность при перекрестном синдроме ССД + ДМ/ПМ составила 21% и была выше, чем у больных с ССД или другими вариантами перекрестных синдромов ССД [54].

Сухой синдром часто развивается при ССД, тем не менее только 14% больных соответствуют диагностическим критериям СШ [55]. Основным признаком первичного СШ является лимфоцитарная инфильтрация слюнных желез. В отличие от СШ в половине случаев ССД наблюдается фиброз слюнных желез, который коррелирует с выраженностью ССД и с более высокой смертностью больных. Титр анти-Ro/SSA и анти-La/SSB антител не коррелирует с выраженностью артритов, нейропатии или криоглобулинемии при перекрестном синдроме ССД + СШ. У больных с перекрестом ССД + СШ отмечается главным



образом лимитированная форма ССД. При данном перекрестном синдроме описано сочетание с первичным билиарным холангитом.

Подобно РА, вовлечение кистей часто бывает первым клиническим проявлением ССД. При ССД может развиваться симметричный полиартрит, который иногда сложно дифференцировать от РА и наличие которого может указывать на перекрестный синдром ССД+РА [56, 57]. Развитие эрозивного артрита у больных с ССД с большой вероятностью указывает на наличие перекрестного синдрома ССД – РА [58, 59]. Как известно, АЦЦП и ревматоидный фактор – основные серологические маркеры РА. Они могут выявляться и при ССД, особенно у больных с поражением суставов [56, 60]. По данным нескольких исследований, АЦЦП определяются у 2,6–13,4% больных ССД [61–63]. Показано, что АЦЦП могут выявляться у больных ССД и без вовлечения суставов [64], но титр антител при этом значительно меньше, чем у больных ССД с поражением суставов [49]. Ревматоидный фактор, по данным отдельных работ, определялся у 12–71% больных ССД и выявлялся также у больных без поражения суставов [58, 65, 66]. Кроме того, ревматоидный фактор при ССД может ассоциироваться с СШ, который часто наблюдается у больных ССД [66]. Точная частота этой комбинации неизвестна. Описано развитие лимитированной ССД у больных с длительно текущим РА. Эрозии суставов могут быть у 20% больных ССД. Частота АЦЦП2 и АЦЦП3 антител составляла, соответственно, 14,8 и 13,5% при ССД по сравнению с 79 и 77% при РА. При ССД АЦЦП2 антитела тесно ассоциировались с артритами и краевыми эрозиями по данным рентгенографии [60]. Титры АЦЦП у больных с перекрестным синдромом ССД+РА были меньше, чем при РА.

В большой когорте больных, включавшей 1252 пациента с ССД, у 86 (6,8%) из них выявлялся перекрестный синдром ССД+СКВ [67]. Возраст начала болезни при перекрестном синдроме ССД+СКВ был значительно меньше, чем при ССД (38 и 48 лет соответственно). Комбинация ССД+СКВ часто имеет неконтролируемое течение и может привести к фатальному исходу. У больных с перекрестным синдромом ССД+СКВ описаны полисерозиты, панкреатит,

Таблица 4. Клинические ассоциации аутоантител при системных заболеваниях соединительной ткани

Аутоантитела	Клинические синдромы
Анти-U1-РНП	Системная красная волчанка + миозит + склеродермия + ревматоидный артрит
Анти-PM-Scl	Миозит + синдром Рейно, артрит
Антисинтетазные (анти-Jo-1 и др.)	Миозит + артрит + интерстициальное поражение легких и др.)
Анти-SSA/B + ревматоидный фактор + АЦЦП	Ревматоидный артрит + синдром Шегрена

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РНП – рибонуклеопротеин

аваскулярные некрозы, лейкоэнцефалопатия, которые нехарактерны для изолированной ССД [54]. При перекрестном синдроме ССД+СКВ часто развивается легочная гипертензия, которая может потребовать своевременного начала лечения иммуносупрессорами, глюкокортикостероидами и цитотоксическими препаратами. В случае развития почечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных с перекрестным синдромом ССД+СКВ критическое значение имеет дифференциальная диагностика волчаночного нефрита и острой склеродермической почки, так как лечение этих осложнений имеет принципиально разный подход [68]. При перекрестном синдроме ССД+СКВ выявляются антитела, специфичные для ССД и СКВ, особенно часто анти-ДНК и анти-PM/Scl. Диффузная форма ССД может ограничивать применение высокой дозы глюкокортикостероидов при СКВ и служит основанием для раннего назначения цитотоксических препаратов.

Заключение

По мнению большинства авторов, такие состояния, как СЗСТ, НЗСТ и перекрестные синдромы, являются самостоятельными нозологическими формами. Для диагностики и дифференциальной диагностики каждого из этих заболеваний разработаны соответствующие критерии, основанные на клинических и серологических особенностях, знание которых необходимо для выбора мониторинга и лечения этой категории пациентов. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература / References

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. 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(2):148–59. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
2. Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ. Facts and controversies in mixed connective tissue disease. *Med Clin (Barc).* 2018;150(1):26–32. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.066.
3. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, Mosca M, Talarico R, Opris D, Kiss CG, Tausche AK, Cardarelli S, Riccieri V, Koneva O, Cuomo G, Becker MO, Sulli A, Guiducci S, Radić M, Bombardieri S, Aringer M, Cozzi F, Valesini G, Ananyeva L, Valentini G, Riemekasten G, Cutolo M, Ionescu R, Czirjak L, Damjanov N, Rednic S, Matucci Cerinic M. "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):589–98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
4. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T; Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg Ø. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):528–35. doi: 10.1093/rheumatology/keu310.
5. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1843–8. doi: 10.1002/acr.22872.
6. Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R, Tojo T, Homma M, Aoki K. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen disease: Estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 9–20.
7. 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;70(6):1047–51. doi: 10.1136/ard.2010.143792.
8. Farhey Y, Hess EV. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* 1997;10(5):333–42.
9. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 33–40.
10. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, Yoshida H, Tanimoto K, Nobunaga M, Suzuki T, Takasaki Y, Tamura T. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 41–7.
11. Kahn MF, Bourgeois P, Aeschlimann A, de Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride. *J Rheumatol.* 1989;16(4):533–5.
12. 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(12):2055–62.
13. Nicoll D, Lu CM, Pignone M, McPhee SJ. *Pocket Guide to Diagnostic Tests.* 5th edition. McGraw-Hill Medical / Jaypee Brothers Medical Publishers; 2007.
14. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests.* Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1035 p.
15. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1169–78. doi: 10.1007/s00296-018-4059-4.
16. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341–3. doi: 10.1002/art.1780230312.
17. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):615–20.
18. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, Pietrogrande M, Invernizzi F, Vanoli M, Scorza R, Sabbadini MG, Gerli R, Corvetta A, Farina G, Salsano F, Priori R, Valesini G, Danieli G. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):585–91.
19. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1989;149(11):2473–6. doi: 10.1001/archinte.1989.00390110061013.
20. Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. "Latent lupus". *J Rheumatol.* 1989;16(4):475–8.
21. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Dratwanska B, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Granger W, Smolen JS; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(1):89–94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89.
22. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, Barros R, Santos MJ, Sousa E, Barcelos A, Inês L. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(8):915–21. doi: 10.1007/s10067-009-1175-2.
23. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(6):328–32. doi: 10.1038/ncprheum0799.
24. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol.* 2005;32(2):213–5.
25. Conti V, Esposito A, Cagliuso M, Fantauzzi A, Pastori D, Mezzaroma I, Aiuti F. Undifferentiated connective tissue disease – an unsolved problem: revision of literature and case studies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(1):271–8. doi: 10.1177/039463201002300125.
26. Szodoray P, Nakken B, Barath S, Gaal J, Aleksza M, Zeher M, Sipka S, Szilagy A, Zold E, Szegedi G, Bodolay E. Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *Int Immunol.* 2008;20(8):971–9. doi: 10.1093/intimm/dxn056.
27. Bodolay E, Csiki Z, Szekaneccz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szűcs G, Dankó K, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3):313–20.
28. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, Ziminski CM, Luggen ME, St Clair EW, Willkens RF, Yarboro C, Morgan JG, Egger MJ, Ward JR. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol.* 1999;26(4):816–25.
29. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016;113(2):136–40.
30. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. *Lupus.* 2008;17(4):278–80. doi: 10.1177/0961203307088004.
31. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2345–9.
32. Gupta D, Roppelt H, Bowers B, Kunz D, Nataraajan M, Gruber B. Successful remission of thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab in a patient with undifferentiated connective tis-



- sue disorder. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):94–6. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816b4ab1.
33. Martorell EA, Hong C, Rust DW, Salomon RN, Krishnamani R, Patel AR, Kalish RA. A 32-year-old woman with arthralgias and severe hypotension. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1670–5. doi: 10.1002/art.24195.
 34. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018;23(6):600–5. doi: 10.1111/resp.13254.
 35. Deng XL, Liu XY. Comparative study of 181 cases of diffuse connective tissue disease complicated by cardiovascular disease. *Int J Rheum Dis*. 2008;11(Suppl 1):A462.
 36. Oh CW, Lee SH, Heo EP. A case suggesting lymphocytic vasculitis as a presenting sign of early undifferentiated connective tissue disease. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(5):423–7.
 37. Oishi Y, Arai M, Kiraku J, Doi H, Uchiyama T, Hasegawa A, Kurabayashi M, Nagai R. Unclassified connective tissue disease presenting as cardiac tamponade: a case report. *Jpn Circ J*. 2000;64(8):619–22. doi: 10.1253/jcj.64.619.
 38. Zhang Y, Zhang FK, Wu XN, Wang TL, Jia JD, Wang BE. Undifferentiated connective tissue diseases-related hepatic injury. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2780–2. doi: 10.3748/wjg.14.2780.
 39. Alarcón GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, Billingsley LM, Luggen ME, Polisson RP, Willkens RF. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1332–9.
 40. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):195–201.
 41. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol*. 1996;23(3):469–75.
 42. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, James JA. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2344–51. doi: 10.1002/art.22665.
 43. Mosca M, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases in 2004. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3 Suppl 33):S14–8.
 44. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
 45. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(5):340–7. doi: 10.1136/jcp.54.5.340.
 46. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005;38(3):219–23. doi: 10.1080/08916930500050145.
 47. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1052–7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.002.
 48. Koumakis E, Dieudé P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y; Association des Sclérodermiques de France. Familial autoimmunity in systemic sclerosis – results of a French-based case-control family study. *J Rheumatol*. 2012;39(3):532–8. doi: 10.3899/jrheum.111104.
 49. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, Targońska-Stępniać B. Overlap syndromes in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(3):246–50. doi: 10.5114/ada.2018.72662.
 50. Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, Shinjo SK. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1093–8. doi: 10.1007/s10067-014-2730-z.
 51. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231–49. doi: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0.
 52. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puéchal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):249–52. doi: 10.1136/ard.2005.038679.
 53. Mahler M, Rajmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):432–7. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.013.
 54. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):14–20.
 55. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243–9. doi: 10.1002/art.21922.
 56. Marrone M, Chialà A, Tampona M, Iannone F, Raho L, Covelli M, Grattagliano V, Pansini N, Lapadula G. Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2007;59(1):20–4. doi: 10.4081/reumatismo.2007.20.
 57. Horimoto AM, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(4):287–98. doi: 10.1016/j.rbre.2014.12.011.
 58. Arslan Tas D, Erken E, Sakalli H, Yucel AE. Evaluating hand in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3581–6. doi: 10.1007/s00296-011-2205-3.
 59. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):374–92. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.004.
 60. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, Soldi A, Paresce E, Murgo A, Crapanzano C, Fantini F. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):510–4. doi: 10.1007/s10067-006-0313-3.
 61. Polimeni M, Feniman D, Skare TS, Nishihara RM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):877–80. doi: 10.1007/s10067-011-1930-z.
 62. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, Batteux F, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and non-rheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2395–402. doi: 10.3899/jrheum.131375.
 63. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):542–7.
 64. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka C, Komura K, Hamaguchi Y, Takehara K, Fujimoto M. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2135–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq205.
 65. Allali F, Tahiri L, Senjari A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health*. 2007;7:260. doi: 10.1186/1471-2458-7-260.
 66. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1347–56. doi: 10.1093/rheumatology/kes041.
 67. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman AA, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakakis N, Johnson SR. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1406–10. doi: 10.3899/jrheum.170953.
 68. Horn HC, Ottosen P, Junker P. Renal crisis in asclerodermic scleroderma – lupus overlap syndrome. *Lupus*. 2001;10(12):886–8. doi: 10.1191/096120301701548382.



Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes

R.T. Alekperov^{1,2}

Systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, inflammatory myopathy and rheumatoid arthritis are systemic connective tissue disorders which are characterized by heterogeneous clinical symptoms and variable course. To date, updated diagnostic criteria for early diagnosis of each of the diseases of this group have been proposed. At the same time, a proportion of patients already have at the onset of the disease or over time, a combination of signs characteristic of different diseases. Such conditions are referred to as mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease or overlap-syndrome, whose nosological identity remains the subject of discussion. Formerly there has been a kind of terminological confusion and similar conditions were described under different names, depending on the author's preferences. It was also believed that these conditions were an early stage or a clinically "incomplete" form of a connective tissue disease. However, as the observations of large patient groups have shown, whose disease was represented by a number of individual signs of several connective tissue diseases, the clinical manifestation remains unchanged for many years in the majority of them. To recognize the right for nosological independence, one should account for the fact that only for a *mixed connective tissue disease* various authors and research groups have proposed four variants of diagnostic criteria. These criteria have small differences in the number of clinical signs; however, all criteria include a mandatory sign, i.e. the presence of antibodies to U1-ribonucleoprotein in high titers. Clinical signs common to all these diagnostic criteria include the Raynaud's syndrome, arthritis, myositis and finger swelling or sclerodactyly. Another patient category includes those with mono- or oligo-symptomatic manifestations characteristic of systemic connective tissue diseases, but without any

specific immunological markers. Some of these patients in a fairly short time, usually from several months to 1–2 years, develop other clinical symptoms and signs corresponding to a reliable diagnosis of a connective tissue disease. At the same time, a significant part of patients with the oligo-symptomatic course demonstrate a long-term stability without any further evolution of the disease. Such cases are defined as *an undifferentiated connective tissue disease*. To avoid the erroneous diagnosis of the transient form or an early stage of any connective tissue disease, the proposed classification criteria, along with the inclusion criteria, also embrace clinical and serological exclusion criteria. A separate category consists of patients with a combination of clinical signs sufficient for a definitive diagnosis of at least two systemic connective tissue diseases. These patients are diagnosed with *the overlap-syndrome* with indication of the components of connective tissue diseases in each individual case, as it largely determines the individual treatment and prognosis. The possibility of such clinical variants of systemic connective tissue diseases is becoming increasingly justified due to the concept of polyautoimmunity, which has attracted great interest of researchers in the last few years.

Key words: mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease, overlap syndromes

For citation: Alekperov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435–44. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.

Received 30 January 2019; revised 24 March 2019; accepted 28 March 2019; published online 29 May 2019

Rizvan Tair oglu Alekperov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty¹, Senior Research Fellow²

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 68 40.

E-mail: ralekperov@list.ru

Funding

The literature search and analysis, as well as the preparation of the manuscript were performed without additional financial contribution from any third party.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation