

УДК: 616-004.6:616.127-005.8

Щаднева С.И., Моторина Т.С., Гринь Н.О.

КОМОРБИДНОСТЬ СМЕШАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (СИНДРОМА ШАРПА) И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А

Резюме. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита и дерматомиозита/полимиозита в сочетании с высоким титром антител к экстрагируемому ядерному антигену (U1-RNP) (рибонуклеопротеину). Сочетание ревматических заболеваний с сердечно-сосудистой патологией осложняет их течение, снижает продолжительность жизни больных, определяет сложности в ведении таких пациентов. В статье представлен обзор литературы по данной проблеме и собственное наблюдение пациентки с относительно редким смешанным заболеванием соединительной ткани – синдромом Шарпа, проявившимся в дебюте выраженным синдромом Рейно, признаками склеродермического поражения кожи, полимиозита, нефрита с артериальной гипертензией. Случай демонстрирует сложности в первичной диагностике и дальнейшем лечении данного заболевания, осложнившегося развитием инфаркта миокарда через 20 лет от начала болезни. Коморбидность ревматологической и сердечно-сосудистой патологии в данном наблюдении привела к утяжелению течения синдрома Рейно, прогрессированию других проявлений смешанного заболевания соединительной ткани и осложнила выбор тактики лечения пациентки.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шарпа, антитела к рибонуклеопротеину U1-RNP, синдром Рейно, инфаркт миокарда, глюкокортикоиды, вазaproстан.

Shchadneva S.I., Motorina T.S., Grin N.O.

COMORBIDITY OF A MIXED DISEASE OF THE CONNECTIVE TISSUE (SHARP SYNDROME) AND CORONARY HEART DISEASE: DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chita State Medical Academy; 39A Gorky St, Chita, Russia, 672000

Summary. Mixed disease of the connective tissue (Sharp Syndrome) is an autoimmune disease, characterized by the presence of individual signs of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, and dermatomyositis/polymyositis in combination with a high titer of antibodies to extractable nuclear antigen (U1-RNP) (ribonucleotide). The combination of rheumatic diseases with cardiovascular pathology complicates their course, reduces life expectancy of patients, determines the difficulty in managing of such patients. The article presents a review of literature on this topic and own observation of a patient with a relatively rare mixed disease of the connective tissue- Sharp syndrome, manifested in expressive Raynaud's syndrome, signs of scleroderma of the skin, polymyositis, nephritis with arterial hypertension. The case demonstrates difficulty in the initial diagnosis and further treatment of the disease, complicated by the development of myocardial infarction 20 years after the start of the illness. The comorbidity of rheumatological and cardiovascular pathologies in this observation led to the worsening of the course of Raynaud's syndrome, the progression of other manifestations of mixed connective tissue disease and complicated the choice of treatment tactics for the patient.

Keywords: Mixed disease of the connective tissue, Sharp syndrome, antibodies to ribonucleoprotein U1-RNP, Raynaud's syndrome, myocardial infarction, glucocorticoids, vazaprostan.

Смешанное заболевание соединительной ткани – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита и дерматомиозита/полимиозита в сочетании с высоким титром антител к экстрагируемому ядерному антигену (U1-RNP) (рибонуклеопротеину).

Как самостоятельную нозологическую форму смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) выделили Г. Шарп и соавт. в 1972 г. на основании сочетания клинических проявлений различных системных заболеваний соединительной ткани с высоким титром антител к ядерному антигену, впоследствии идентифицированному как U1-RNP[1].

В настоящее время нозологическая самостоятельность СЗСТ признается не всеми ревматологами, поскольку изменилось представление о клинических особенностях заболевания и доказан переход СЗСТ к определенным нозологиям (чаще системная склеродермия (ССД), полимиозит, системная красная волчанка (СКВ)) у большей части больных [1].

СЗСТ встречается относительно редко. Частота в популяции не изучена. По данным японских авторов, частота СЗСТ составила 2,7% в группе диффузных заболеваний соединительной ткани (в сравнении с СКВ – 29%). СЗСТ выявляют чаще у лиц старше 30 лет (средний возраст - 37 лет). Женщины болеют значительно чаще, чем мужчины (соотношение 9:1 до 16:1). Отмечена связь с генетическими факторами, в частности ассоциация с HLA-DR4. Среди этиологических факторов предполагается роль инфекции (ретровирусы и др.), генетической предрасположенности (ассоциация с HLA-DR4), участие механизмов молекулярной мимикрии. Аутоиммунный патогенез заболевания подтверждается наличием иммунопролиферативных процессов в стенках сосудов (васкулиты) и пораженных тканях, а также продукцией аутоантител и иммунных комплексов [2].

В клинической картине СЗСТ в дебюте часто наблюдаются: умеренно выраженный синдром Рейно, отек кистей и/или пальцев (по типу «сосисок»), боль в суставах и мышцах, иногда артриты, субфебрилитет. В последующем развивается полиморфная клиническая картина: синдром Рейно, поражение кожи, суставов, мышц, легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и встречающиеся реже поражения сердца, почек, центральной нервной системы [3, 4].

Особенности клинической картины СЗСТ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические проявления смешанного заболевания соединительной ткани
(синдрома Шарпа)

Органы и системы	Клинические проявления
Синдром Рейно	наиболее частый и ранний признак СЗСТ, обычно двухфазный и нерезко выраженный, но иногда тяжелый, с развитием дигитальных некрозов.
Отек кистей и «сосискообразные» пальцы	наблюдаются практически у всех больных, но выраженной плотности отека и индурации, как при ССД, не отмечается у части больных – эритематозные высыпания, изменения слизистых оболочек и «сухой» синдром
Поражение суставов	в виде артралгий и полиартрита
Поражение мышц	может быть в виде миалгий или воспалительной миопатии
Поражение сердца - примерно у 20% больных	изменения на ЭКГ, увеличение правых отделов сердца, признаки перикардита
Легочная гипертензия – основная причина смерти больных с СЗСТ	одышка при нагрузке, акцент II тона на легочной артерии, ЭКГ-признаки гипертрофии правых отделов сердца, дилатация легочной артерии и увеличение в ней давления на ЭХОКГ
Поражение легких	нередко по типу интерстициальных заболеваний легких, может протекать субклинически или с умеренной клинической симптоматикой (кашель, одышка)
Поражение ЖКТ	дисфункция пищевода (гипомобильность), иногда выявляются псеводивертикулы кишечника, мезентериальный васкулит
Поражение почек – у 25% больных	в виде мембранозной нефропатии
Поражение центральной нервной системы встречается редко	в единичных случаях выявляются: тригеминальная нейропатия, лимфаденопатия, лихорадочная реакция (особенно в начале заболевания), синдром Шегрена

Гематологические изменения при СЗСТ имеют неспецифический характер, примерно у 75% больных регистрируются: умеренно выраженная анемия, тенденция к лейкопении,

увеличение СОЭ, ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора (крапчатого свечения), гипергаммаглобулинемия. Характерный иммунологический признак – высокий титр анти-U1-RNP может иметь и прогностическое значение [4]. Критерии диагноза СЗСТ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Критерии диагноза смешанного заболевания соединительной ткани
(Alarcon-Segjvia G., 1995)

Серологические	Клинические
Анти-U1-RNP-антитела в титре 1:1600 и выше	Отек кистей Синовит Миозит Синдром Рейно Акросклероз
Требования для постановки диагноза: серологический критерий плюс три клинических (при наличии отека кистей, синдрома Рейно и акросклероза необходим четвертый клинический критерий)	
Чувствительность – 63%, специфичность – 86%	

Диагностика СЗСТ остается сложной, особенно на раннем этапе заболевания, в связи с неспецифичностью клинической симптоматики многих системных заболеваний соединительной ткани (ССД, СКВ, полимиозита) в дебюте болезни. Длительные наблюдения за больными с СЗСТ показали нередкую эволюцию заболевания в один из вариантов системных заболеваний соединительной ткани, чаще ССД [3].

Дифференциальную диагностику СЗСТ проводят с основными заболеваниями соединительной ткани (СКВ, ССД, полимиозит/дерматомиозит, ревматоидный артрит (РА)) с учетом соответствующих критериев диагностики. Предположить наличие у больного СЗСТ следует в тех случаях, когда свойственные ему симптомы возникали у пациентов, заболевание которых ранее трактовалось как СКВ, ССД, полимиозит, синдром Шегрена, васкулит. В таких ситуациях необходимо определение антител RNP, наличие которых является характерным проявлением СЗСТ [3].

Целью лечения СЗСТ является снижение активности процесса, достижение клинко-лабораторной ремиссии, сохранение качества жизни. В лечении используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) в малых дозах, при необходимости – небольшие дозы метотрексата, аминохинолиновые препараты. Но при выявлении поражения легких (интерстициальные заболевания легких, легочная гипертензия) и почек необходимо назначение адекватной терапии, включая иммуносупрессанты.

При люпус-синдроме и выраженном полимиозите, явлениях цереброваскулита назначают преднизолон в дозе 60 мг и более в сутки до снижения клинко-лабораторных показателей активности процесса до уровня 1 степени, при мозговой симптоматике – до уменьшения клинических признаков. При менее выраженном воспалительном процессе доза преднизолона может быть уменьшена до 20-40 мг/сут. с последующим переходом на поддерживающие дозы 5-10 мг/сут. Эффект ГК тем лучше, чем раньше начато лечение. Терапия преднизолоном в поддерживающей дозе продолжается годами. При высокой активности воспалительного процесса, неэффективности монотерапии преднизолоном, присоединении выраженных висцеральных поражений рекомендуется сочетанное применение ГК и цитостатиков. Среди последних применяют азатиоприн 100-150-200 мг/сут., метотрексат – 5,0-7,5-10,0 мг/неделю, циклофосфан по 200 мг 2-3 раза в неделю внутримышечно. В этих дозах препараты назначаются в течение 2-2,5 месяцев под контролем клинко-лабораторных показателей, а затем переходят на прием поддерживающих доз в течение ряда лет. При преобладании в клинической картине заболевания склеродермоподобных признаков поражения внутренних органов важное место в лечении заболевания занимает Д-пеницилламин, который назначается в дозах 750 мг/сут. в течение 2 месяцев, затем при появлении клинического эффекта осуществляется перевод на поддерживающую дозу 25-500 мг/сут. [2].

При наличии синдрома Рейно показана сосудистая терапия блокаторами кальциевых каналов, пентоксифиллином, дипиридамолом, используются препараты простагландинового ряда. Возможно применение лечебной гимнастики и физиотерапии (при необходимости). Прогноз при СЗСТ, как правило, благоприятный. Ухудшается при наличии тяжелого синдрома Рейно, легочной гипертензии и поражения почек [2, 5].

Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматических заболеваниях являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [6]. У больных ревматическими заболеваниями доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, увеличение содержания коронарного кальция) выявляются значительно чаще, чем в общей популяции [7]. Особенности сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом, при ревматических заболеваниях являются: многососудистое поражение коронарных артерий, ранние рецидивы острого коронарного синдрома, высокая частота бессимптомного инфаркта миокарда, высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки по данным патоморфологического исследования, высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45% [8, 9].

Отмечено влияние воспаления на эндотелиальную дисфункцию. Это объясняется тем, что С-реактивный белок тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [10]. Воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, что способствует увеличению артериальной жесткости [11]. Поэтому при ревматических болезнях атеросклеротические и иммуновоспалительные изменения сердца и сосудов взаимосвязаны, а кардиоваскулярные ситуации являются одной из основных причин летальности среди больных. Кардиоваскулярные катастрофы обусловлены ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [12, 13].

В ускоренном атерогенезе при ревматических заболеваниях важную роль играет васкулит. Дисфункция эндотелия часто выявляется при первичном диффузном васкулите. Считают, что наличие дисфункции эндотелия при системных васкулитах, в том числе сопровождающих ревматические заболевания, лежит в основе активации атерогенеза при этой патологии, а также в ранней манифестации ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистой заболеваемости в целом и смертности у больных ревматическими заболеваниями [12].

По сравнению со здоровыми лицами у больных РА и СКВ (наиболее изученных среди всех диффузных заболеваний соединительной ткани) наблюдается увеличение концентрации маркеров гиперкоагуляции (фибриногена, тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1, Д-димера и фактора фон Виллебранда), которые по данным эпидемиологических исследований ассоциируются с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений [14].

Увеличение смертности при ревматических болезнях обусловлено накоплением как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и наличием хронического воспаления, побочными эффектами противоревматической терапии и, что особенно важно, недостаточным вниманием к ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их профилактике [8, 12].

Длительное лечение глюкокортикоидами (ГК) больных с ревматическими заболеваниями также увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. На примере ревматоидного артрита доказано, что длительное (более 10 лет) применение низких доз ГК (менее 10 мг/сут) приводит к увеличению риска смертности [15].

Доказано дозозависимое действие ГК на повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений с пятикратным увеличением риска в группе больных РА, получающих ГК в дозе более 7,5 мг/сут. [16].

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее сложность ведения больной со смешанным заболеванием соединительной ткани (синдромом Шарпа), перенесшей инфаркт миокарда.

Пациентка Г., 1971 г. р., была госпитализирована в отделение кардиологии Краевой клинической больницы г. Чита в сентябре 2019 года в плановом порядке в связи с жалобами на дискомфорт в области сердца, колебания значений артериального давления, одышку при умеренной физической нагрузке, зябкость и бледность пальцев кистей, боли ноющего характера и непродолжительную утреннюю скованность в суставах, ощущение «комка» в горле, спастические боли в животе без четкой локализации, боли в мышцах плечевого пояса и бедер, мышечную слабость.

Из анамнеза: в 2000 году в дебюте заболевания отмечались признаки полимиозита (боль и скованность во всех группах мышц, мышечная слабость), системной склеродермии (выраженные проявления синдрома Рейно, отечность пальцев кистей и формирующаяся склеродактилия) и системной красной волчанки (нефрит с артериальной гипертензией, с молодого возраста фотодерматит, при иммунологическом обследовании обнаружены LE-клетки). Первично выставлен диагноз полимиозита и назначена медикаментозная терапия преднизолоном в дозе 80 мг с последующим постепенным снижением до 25 мг в сутки, вазодилатирующими препаратами (пентоксифиллин, дипиридамолом).

В 2002 году, учитывая сочетание клинических симптомов: артралгии, мышечной слабости, выраженных проявлений синдрома Рейно, отека пальцев, склеродактилии, выставлен диагноз смешанного заболевания соединительной ткани (ССД + СКВ). Продолжена терапия метилпреднизолоном в дозировке 25 мг в сутки, вазодилатирующими препаратами (вазапростан - 40-60 мкг в сутки в течение 10 дней, пентоксифиллин 300 мг в сутки), добавлен пеницилламин - 500 мг в сутки.

В 2007 году пациентка проходила обследование и лечение на базе МАПО г. Санкт-Петербурга. Диагноз смешанного заболевания соединительной ткани подтвержден при проведении иммунологического исследования (выявлены антитела к RNP). Рекомендовано продолжить терапию глюкокортикостероидами, пеницилламином, препаратами с вазодилатирующим действием.

В 2008 году в связи с усилением симптомов заболевания и высокой лабораторной активностью (увеличение СОЭ до 40 мм/час, С-реактивного белка до 10 мг/дл) принято решение о проведении генно-инженерной терапии анти-В-клеточными препаратами (ритуксимабом), выполнено 6 введений по 500 мг в 2008, 2009 годах. На фоне проводимой терапии уменьшилось чувство стянутости кожи, купирован суставной синдром.

В 2010 году у пациентки диагностирован мелкоклеточный интраэпителиальный рак шейки матки, операция проведена в декабре 2010 года. В связи с диагностированным новообразованием терапия цитостатическими препаратами прекращена.

В дальнейшем в течение 2-х лет – наблюдение по месту жительства. Отмечалось постепенное ухудшение самочувствия в виде присоединения новых очагов склеродермического поражения кожи (рисунок 1).



Рис. 1. Склеродермическое поражение кожи в области левого голеностопного сустава

В 2012 году возобновлено лечение цитостатическими препаратами. В 2012-2017 годах проходила обследование и лечение в условиях ревматологического стационара (ККБ г. Чита и МАПО г. Санкт-Петербурга). При обследовании в клиническом анализе крови отмечается ускорение СОЭ до 30 мм/час, в анализе мочи отклонений от норм нет. По данным биохимического исследования крови определялась дислипидемия (ЛПНП 4,01 ммоль/л), диспротеинемия (гипергаммаглобулинемия), увеличение уровня С-реактивного белка до 10 мг/дл. Продолжена терапия сосудистыми (вазапростан 40-60 мкг в течение 10-14 дней курсами 2 раза в год), противовоспалительными (купренил, НПВС) и гипотензивными препаратами (лозартан), пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг 3-4 раза в год, регулярно проводились курсы плазмафереза. На фоне комплексной терапии удалось снизить таблетированный преднизолон до 4 мг в сутки.

Состояние осложнилось в январе 2018 года, когда пациентка перенесла острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с зубцом Q. По результатам проведения коронароангиографии выявлена острая окклюзия правой коронарной артерии сердца (рисунок 2). Проведено стентирование ПКА голометаллическим стентом, кровоток восстановлен (рисунок 3).

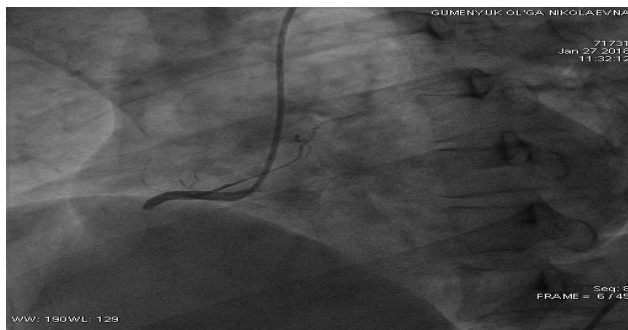


Рис. 2. Острая окклюзия ПКА.

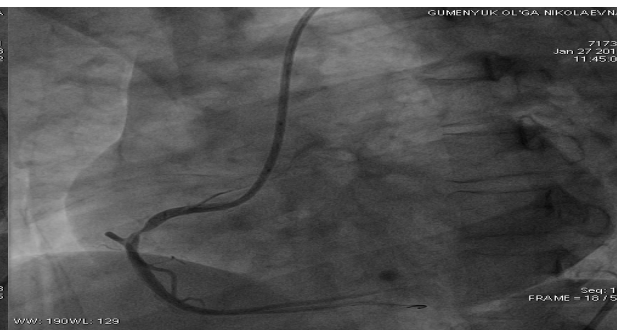


Рис. 3. Вид ПКА после восстановления кровотока

Пациентке рекомендовано воздержаться от проведения терапии алпростадиллом. Продолжала прием метилпреднизолона 4 мг, пеницилламина 500 мг. На фоне отсутствия вазодилатирующей терапии отметила усиление проявлений синдрома Рейно.

В 2019 году – обследование у кардиолога по поводу сохраняющихся болей в прекардиальной области, возникающих на фоне повышения артериального давления и в ночное время, одышки и повышения уровня артериального давления. Пациентка госпитализирована в кардиологическое отделение для проведения коронароангиографии и коррекции терапии.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Нормостенический тип телосложения. Кожные покровы бледно-розовые, отмечается склеродактилия, склеродермическое поражение кожи в области левого голеностопного сустава. В легких дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Частота дыхательных движений - 18 в минуту (сатурация кислорода 97%). Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 94 уд/мин. Артериальное давление - 150/115 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

При обследовании в клиническом, биохимическом анализе крови и анализе мочи значимых отклонений от норм нет. При исследовании липидного спектра отмечено повышение уровня общего холестерина до 5,01 ммоль/л, дислипидемия (ЛПНП 3,54 ммоль/л). По данным эхокардиографии отмечается незначительная, неравномерная гипертрофия миокарда МЖП (в базальном сегменте - до 12-13 мм, в медиальном сегменте - до 12 мм, миокард с мелкоочаговым фиброзом); очаги фиброза МЖП, нижней стенки. При проведении суточного мониторинга артериального давления (на фоне проведения гипотензивной терапии) регистрируется: стабильная дневная диастолическая АГ; умеренная ночная систолическая АГ;

стабильная высокая ночная диастолическая АД; нормальное среднесуточное пульсовое АД; максимальное повышение АД до 172/118 мм рт.ст.; минимальное АД - 94/60 мм рт. ст. По данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий выявлено утолщение КИМ в устье ВСА (слева) до 21% (по диаметру продольно ECST). Единичные атеросклеротические бляшки: в бифуркации ОСА (справа) до 19% и в устье ВСА (справа) до 16% (по диаметру продольно ECST).

Ранее установленный стент при проведении коронароангиографии проходим, отмечается извитость коронарных артерий (рисунок 4).



Рис. 4. Вид ПКА

На основании проведенного обследования пациентке был выставлен диагноз:

Основной: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 2 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 27.01.2018 г.). ЧТКА со стентированием правой коронарной артерии от 27.01.2018 г. Желудочковая экстрасистолия 3 класс по Лауну. Наджелудочковая экстрасистолия.

Осложнения: ХСН II А ст. с сохраненной фракцией выброса, 3 ФК.

Фоновый диагноз: Синдром Шарпа, хроническое течение, активность 1 степени. Полимиозит. Нефрит. Симптоматическая артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Синдром Рейно тяжелой степени. Нарушение моторики пищевода. Полиартралгия. Васкулит сосудов головного мозга. ХБП 1 ст. (СКФ по СКДЕР1 106 мл/мин). НФС ФК I.

По результатам проведенного обследования пациентке продолжена терапия телмисартаном 80 мг/сут, эплереноном 25 мг/сут, амлодипином 10 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 75 мг/сут, аторвастатином 30мг/сут, триметазидином 70 мг/сут, пеницилламином 500 мг/сут, метилпреднизолоном 4 мг/сут. Для достижения целевых значений ЛПНП усилена гиполипидемическая терапия, к лечению добавлен эзетимиб 10 мг/сут. Проведена коррекция антиангинальной терапии: бисопролол заменен на небиволол 2,5 мг/сут. с учетом его вазодилатирующего эффекта. Учитывая отсутствие в настоящее время противопоказаний, рекомендовано возобновить прием вазодилатирующих препаратов (вазапростан 40-60 мкг в течение 10-14 дней) с целью лечения синдрома Рейно.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует сложности ведения пациентки с редким заболеванием соединительной ткани – синдромом Шарпа, перенесшей инфаркт миокарда. Сочетание ревматологического заболевания с ишемической болезнью сердца приводит к трудностям в определении тактики лечения данных пациентов. Назначение определенных групп антиангинальных (бета-адреноблокаторов) и противопоказание к применению вазодилатирующих препаратов (антагонисты кальция, алпростадил, пентоксифиллин, дипиридамол) в острый период инфаркта миокарда приводит к значимому усугублению течения смешанного заболевания соединительной ткани и прогрессированию синдрома Рейно.

На примере данной пациентки мы показали трудности в постановке первичного диагноза в дебюте смешанного заболевания соединительной ткани (синдрома Шарпа) и дальней-

шем лечении, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, развившегося через 20 лет от начала болезни. Такие больные требуют особого наблюдения для решения вопроса о выборе тактики и своевременной коррекции проводимой терапии.

Литература.

1. Варданыан А.Г., Соболева В.Н., Волов Н.А. [и др.] Синдром Шарпа: трудности диагностики. Терапия. 2018. 7-8 (25-26). 133-138.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 464 с.
3. Ревматология: национальное руководство. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
4. Верхотин А.А., Сайковский Р.С., Лесняк В.Н. Клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани. Клиническая практика. 2012. 1. 46-52.
5. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема. Альманах клинической медицины. 2014.35. 94-100.
6. Zanatta E., Colombo C., Dal Lin C., Tona F. Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. IJMS. 2019. 20. 55-63. DOI 10.3390/ijms20225563.
7. Prasad M., Hermann J., Gabriel S. [et al.] Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Cardiol. 2015. 12. 168-176.
8. Антипова В.Н., Гончарова Л.Н. Атеросклерозикардиоваскулярный риск при ревматических заболеваниях. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. 3. 8-19.
9. Mathew J., Negi V.S., Balachander J., Swaminathan R.P. Scleroderma and coronary artery disease: a case report. Indian Heart J. 2008. 60. 363-365.
10. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. BMJ. 2018. 23. 76-80. DOI 10.1136/bmj.k1036.
11. Faccini A., Kaski J.C., Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. Eur. Heart J. 2016. 37. 1799-1806. DOI 10.1093/eurheartj/ehw018.
12. Баженов А.Н., Маслянский А.Л., Колесова Е.П. [и др.] Возможности ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов при ревматических заболеваниях. Атеросклероз. 2013. 9(2). 33-38.
13. Тутунов В.С., Зубарева М.Ю., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Статины в ревматологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011. 2. 43-48.
14. Mariana J. Kaplan Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis - Assessment, prevention and treatment. Rheum Dis Clin North Am. 2010. 36(2).405-426. DOI 10.1016/j.rdc.2010.02.002.
15. Lee K.S., Kronbichler A., Eisenhut M. [et al.] Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: an integrated view for the treating physicians. Autoimmunity Reviews. 2018. 17(3). 201-214.
16. Skeoch S., Bruce I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol. 2015. 11. 390-400. DOI:10.1038/nrrheum.2015.40.

References:

1. Vardanyan A.G., Soboleva V.N., Volov N.A., Mashukova Yu.M., Bezdol'nova E.O., Rymberg V.P., Ramazanov E.S., Nazaryan A.Kh., Gordeev I.G. Sharpe's syndrome. Difficulties in diagnosis. Terapiya. 2018. 7-8 (25-26). 133-138. in Russian.
2. Nasonov E.L., editor. Russian clinical recommendations. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media, 2019. 464. in Russian.
3. Nasonov E.L., Nasonova V.A., editors. Rheumatology: national leadership. M.: GEOTAR-Media. 2010. 720. in Russian.
4. Verkhotin A.A., Saykovskiy R.S., Lesnyak V.N. Case history of mixed connective tissue disease. Klinicheskaya praktika. 2012. 1. 46-52. in Russian.

5. Alekperov R.T. Raynaud's phenomenon: a multidisciplinary problem. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014. 35. 94-100. in Russian.
6. Zanatta E., Colombo C., Dal Lin C., Tona F. Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *IJMS*. 2019. 20. 55-63. DOI 10.3390/ijms20225563.
7. Prasad M., Hermann J., Gabriel S.E., Weyand C.M., Mulvagh S., Mankad R., Oh J.K., Matteson E.L., Lerman A. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015. 12. 168-176.
8. Antipova V.N., Goncharova L.N. Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2018. 3. 8-19. in Russian.
9. Mathew J., Negi V.S., Balachander J., Swaminathan R.P. Scleroderma and coronary artery disease: a case report. *Indian Heart J*. 2008. Jul-Aug. 60(4). 363-5.
10. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018. 23. 76-80. DOI 10.1136/bmj.k1036.
11. Faccini A., Kaski J.C., Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur. Heart J*. 2016. 37. 1799-1806. DOI 10.1093/eurheartj/ehw018. rheumatoid diseases. DOI 10,1093/eurheartj/ehw018. *Eur. Heart J*. 2016. 37. 1799-1806.
12. Bazhenov A.N., Maslyanskiy A.L., Kolesova E.P., Penin I.N., Cheshuina M.D., Kozlenok A.V., Rotar O.P. The possibilities of early detection of atherosclerotic vascular lesions in rheumatic diseases. *Ateroskleroz*. 2013. 9. 2. 33-38. in Russian.
13. Tutunov V.S., Zubareva M.Yu., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Statins in rheumatology. *Aterosklerozidislipidemii*. 2011. 2. 43-48. in Russian.
14. Mariana J. Kaplan Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis - Assessment, prevention and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010. 36(2). 405-426. DOI 10.1016/j.rdc.2010.02.002.
15. Lee K.S., Kronbichler A., Eisenhut M., Lee K.H., Shin J.I. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: an integrated view for the treating physicians. *Autoimmunity Reviews*. 2018 Mar. 17(3). 201-214.
16. Skeoch S., Bruce I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. DOI:10.1038/nrrheum.2015.40. 2015 Jul. 11(7). 390-400.