

УДК 616-06

DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521

Клинический случай длительной дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких как проявление смешанного заболевания соединительной ткани

Э.Н. Соловьева¹, Т.Ю. Калюта¹, О.А. Кажекин¹,
Н.А. Глухова^{1,2}, Г.В. Рыжова², Л.Ф. Володько¹

¹ Частное учреждение образовательная организация «Медицинский университет «Реавиз» в г. Саратов, Россия, г. Саратов, 410012, ул. Верхний Рынок, 10;

² Санаторий «Октябрьское Ущелье»,
Россия, г. Саратов, 410071, Октябрьское ущелье, 7д, строение 3
E-mail: tatianakaluta@yandex.ru

Аннотация. Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) – частые причины появления диссеминированного мелкоочагового поражения лёгких. Сложность диагностики СЗСТ заключается в том, что много симптомов и синдромов, встречающихся при СЗСТ, могут относиться и к заболеваниям другой различной этиологии. Выявить патогномичный синдром при СЗСТ часто не удается, как и установить точный диагноз по прошествии длительного времени. Это затрудняет подбор эффективного лечения, невозможно прогнозировать течение и развитие болезни. Иногда, в силу перекрёста симптомов, диагноз звучит как «СЗСТ» (смешанные заболевания соединительной ткани) – редкое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сочетанием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита. В данной публикации представлен клинический случай длительного течения смешанного СЗСТ у пациентки, которая на протяжении более 10 лет наблюдалась в различных стационарах и амбулаторно, при этом проводилась обширная дифференциальная диагностика с инфекционными процессами, другими СЗСТ, включая ревматизм.

Ключевые слова: системные болезни соединительной ткани, смешанная болезнь соединительной ткани, диссеминация в легких.

Для цитирования: Соловьева Э.Н., Калюта Т.Ю., Кажекин О.А., Глухова Н.А., Рыжова Г.В., Володько Л.Ф. 2020. Клинический случай длительной дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких как проявление смешанного заболевания соединительной ткани. Актуальные проблемы медицины, 43 (4): 509–521. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521.

A clinical case of long-term differential diagnosis of a disseminated process in the lungs as a manifestation of mixed connective tissue disease

Elina N. Solovyova¹, Tatyana Yu. Kalyuta¹, Oleg A. Kazhekin¹,
Nadezhda A Glukhova^{1,2}, Galina V. Ryzhova², Lyudmila F. Volodko¹

¹ Private institution educational organization «Medical University «Reaviz» in Saratov, 10 Verkhny Rynok St., 410012, Saratov, Russia;

² Health resort «Oktyabr'skoe Ushchel'e»,
building 3, 7 D Oktyabr'skoe Ushchel'e, 410071, Saratov, Russia
E-mail: tatianakaluta@yandex.ru



Abstract. Connective tissue diseases (CTD) are common causes of disseminated small – focal lung damage. The complexity of diagnostic approach in such cases occur due to intolerance of many symptoms and syndromes, that can also relate to diseases of other different etiologies. It is often not possible to identify the pathognomonic syndrome in CTD, as well as to establish an accurate diagnosis after a long time. This complicates the selection of effective treatment and, accordingly, the inability to predict the course and development of the disease. Sometimes, due to the intersection of symptoms, the diagnosis sounds like «MCTD» (mixed connective tissue diseases) – a rare systemic connective tissue disease, characterized by a combination of individual signs of systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, polymyositis. This publication presents a clinical case of a long-term course of mixed MCTD in a patient who has been observed for more than 10 years in different hospitals, and by outpatient observation, and within this years differential diagnosis with other CTD and infectious diseases was held, including rheumatic fever.

Keywords: systemic connective tissue disease, mixed connective tissue disease, lung dissemination.

For citation: Solovyeva E.N., Kalyuta T.Y., Kazhekin O.A., Glukhova N.A., Rizhova G.V., Volodko L.F. 2020. A clinical case of long-term differential diagnosis of a disseminated process in the lungs as a manifestation of mixed connective tissue disease. Challenges in Modern Medicine, 43 (4): 509–521 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-509-521.

Введение

Диссеминированные заболевания легких (ДЗЛ) – гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Частота обнаружения ДЗЛ составляет около 67,2–80,9 на 100 тысяч населения и достигает от 3 до 20 % от всех заболеваний легких [Шмелев, 2001]. Основные проявления ДЗЛ – одышка, кашель, кровохаркание, признаки вовлечения плевры и внелегочные симптомы. Наиболее часто диффузное поражение лёгких отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, хроническом течении боррелиоза, лекарственных поражениях легких, асбестозе и таких редких патологиях, как гистиоцитоз Х и лейомиоматоз. Комплексная оценка клинической картины, распространённость поражения легких, преимущественная локализация поражений, изменчивость их, в том числе под влиянием терапии, а также сочетание с другими, в том числе и внелегочными симптомами, во многом определяют постановку диагноза. Самыми частыми причинами появления диссеминированного мелкоочагового поражения лёгких являются туберкулёз и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Встречаемость СЗСТ составляет в среднем 1,9–3,8 на 100 тыс. населения [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Сложность диагностики СЗСТ заключается в том, что много симптомов и синдромов, встречающихся при СЗСТ, могут относиться и к заболеваниям другой различной этиологии [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Выявить патогномичный синдром при СЗСТ не удастся [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Установить точный диагноз по прошествии длительного времени иногда тоже не удаётся [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Это затрудняет подбор эффективного лечения и, соответственно, невозможно прогнозировать течение и развитие болезни [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. В случаях, когда у пациента отмечаются клинические признаки, типичные для различных СЗСТ (волчанки, склеродермии, РА, дерматомиозита), симптомокомплекс оформляется в нозологию, которая по последней классификации (МКБ10) носит название «смешанное заболевание соединительной ткани» («СЗСТ»). Встречается оно реже, чем другие системные заболевания соединительной ткани, и пациентам обычно длительное время конкретный диагноз не ставится, либо происходит смена диагнозов в процессе дифференциально-диагностического поиска [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Наиболее частым клиническим проявлениям СЗСТ относят феномен Рейно, отек кистей, мышечную слабость, артралгии и/или артриты, гипотонию пищевода [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Обычно прогресси-

рование поражений органов при СЗСТ развивается медленно и развитие тяжёлых повреждений в течение длительного времени не происходит, однако имеются случаи быстрого развития поражения легких, нефропатий, сердца и нервной системы, как центральной, так и периферической [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Основным параметром неблагоприятного прогноза при СЗСТ является развитие легочной артериальной гипертензии [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Различные группы учёных разработали различные подходы к применению диагностических критериев для постановки диагноза СЗСТ, и на настоящий момент предпочтительных и общепринятых критериев нет, а отсутствие патогномоничных проявлений дополнительно затрудняет постановку окончательного диагноза [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Кроме того, не существует общепринятых рекомендаций по лечению СМЗСТ [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Многие пациенты, которым в последующем ставится диагноз СЗСТ, изначально имеют рабочий диагноз «недифференцированное заболевание соединительной ткани» [Справочник MSD, 2018]. Как правило, диагноз ставится при разворачивании клинической картины со временем, прогрессировании органических поражений [Справочник MSD, 2018]. Типичен дебют СЗСТ с появления отёка кистей [Справочник MSD, 2018]. Аналогичные поражения часто встречаются при волчанке или дерматомиозите [Справочник MSD, 2018]. Поражения кожи и подкожной клетчатки могут проявляться как диффузный системный склероз, а при тромботических осложнениях кожного васкулита может формироваться ишемический некроз, появления некротических язв кончиков пальцев [Справочник MSD, 2018]. Проявления артрита типичны для 75 % пациентов, при этом характерно его доброкачественное течение и отсутствие формирования деформаций, при этом практически у всех отмечаются полиартралгии [Справочник MSD, 2018]. Поражение лёгких типично для СЗСТ – оно отмечается у 75 % больных [Справочник MSD, 2018]. Среди них преобладают интерстициальные поражения, а основной причиной смерти является легочная гипертензия [Справочник MSD, 2018].

Поскольку клинические случаи смешанных заболеваний соединительной ткани, при которых наблюдается диссеминированное поражение лёгких, относительно редки, сбор серии случаев затруднён, и особое значение приобретают описания отдельных клинических наблюдений. В данной статье авторами представлен случай многолетнего течения у пациентки патологического процесса, лидирующим клиническим синдромом при котором был диссеминированный процесс в лёгких в рамках смешанного заболевания соединительной ткани. Показательно, что на протяжении многолетнего наблюдения данной пациентки в профильных ревматологических стационарах диагноз оставался неуточнённым.

Описание клинического случая

Данный клинический случай представляет собой ретроспективную оценку течения патологического процесса, который на момент обращения к врачам – авторам статьи трактовался как смешанное заболевание соединительной ткани. За 10-летний период ретроспективной оценки течения заболевания и анализа данных выписок у пациентки диагноз смешанного заболевания соединительной ткани несколько раз фигурировал, однако он периодически «снимался», менялся на диагноз «ревматической лихорадки».

Пациентка К. обратилась на консультацию к терапевту в возрасте 57 лет, на одиннадцатый год наличия патологического процесса, со следующими жалобами:

1. Одышка при минимальной нагрузке и в положении лёжа с низким изголовьем (спит с приподнятым изголовьем).
2. Слабость, потливость, сердцебиение при незначительной нагрузке.
3. Сухой кашель по утрам, при смене положения тела, также – при нагрузке.
4. Повышение температуры, периодами по 3–7 дней, с максимумом до 38,5 °С (очевидно, не связанной с вирусной инфекцией), с «хвостом» гипертермии по 2–3 дня на



уровне 37,2–36,9 °С, с положительным эффектом от применения антибактериальных препаратов коротким курсом (Цефалоспорины ранее назначались врачом в поликлинике).

5. «Ломящие» боли в мышцах рук, ног, во всём теле.

6. Ощущения скованности суставов по утрам.

7. Частые головные боли (диффузные, по всей голове, проходящие от приема анальгетиков).

8. Эпизоды высыпаний по типу кольцевидной эритемы на животе, конечностях, продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, проходящие самостоятельно.

9. Эпизоды плотного отёка лица, подбородка, разрешающиеся в течение суток.

10. Мягкие уплотнения под кожей на конечностях диаметром около 5 см, персистирующие по несколько дней – недель, проходящие незаметно самостоятельно.

11. Узловые образования под кожей на конечностях и лице, диаметром около 3 см, безболезненные, появляющиеся спонтанно, как правило, на фоне периодов лихорадки, и разрешающиеся в течение нескольких часов.

12. Долгое персистирование экхимозов, до 2–3 месяцев.

13. Высыпания на коже по типу крапивницы, появляющиеся, как правило, в периоды лихорадочной реакции и проходящие самостоятельно.

14. Изменения кожи ладоней с небольшой атрофией кончиков пальцев и изменение ногтевых пластин по типу «крысиных укусов».

15. Эпизоды алопеции, продолжавшиеся по несколько месяцев в дебюте заболевания. На момент обращения в 2019 году волосяной покров на голове нормальный, короткая стрижка.

Анамнез заболевания прослеживается с лета 2008 года, когда впервые в жизни отмечала, на фоне лихорадки фебрильного уровня, появление кольцевидной эритемы на коже туловища, слабости, потливости, головных болей, сухого кашля.

Состояние трактовалось как острое респираторное заболевание, бронхит, и пациентке в поликлинике были назначены антибиотики. На фоне терапии состояние улучшилось, и до лета 2012 года пациентка отмечала только сохранившуюся с 2008 года одышку при нагрузках. При повторном эпизоде гипертермии, сопровождавшемся кашлем, потливостью и слабостью, возникшем в августе 2012 года, пациентка снова обратилась в поликлинику по месту жительства, где при обследовании эхокардиографии выявлен порок сердца в виде двустворчатого аортального клапана с формированием аортального стеноза и недостаточности, умеренно выраженных, а также легочной гипертензии (умеренно выраженной).

В поликлинике по месту жительства пациентке была назначена антибактериальная терапия, на фоне которой постепенно отмечалось клиническое улучшение, с нормализацией температуры, уменьшением одышки.

Впервые пациентка была направлена на обследование в условиях стационара в феврале 2013 года. Тогда было выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу с преобладанием рестрикции значительной степени (обструкция умеренной степени, проба с бронхолитиком положительная). При рентгенологическом обследовании легких – признаки нарушения кровообращения в малом круге, без очаговой патологии.

В июне 2013 года был поставлен диагноз «бронхиальная астма» (впоследствии был снят), и проводились скарификационные пробы с аллергенами, давшие отрицательный результат. Уровень общего иммуноглобулина Е составил более 700 Ед. В связи с появлением в этот период алопеции пациентка в январе 2014 была впервые осмотрена ревматологом, который предположил диагноз недифференцированного коллагеноза. При этом госпитализация в ревматологическое отделение многопрофильной больницы закончилась в январе 2014 года выпиской с диагнозом «генерализованный остеоартроз», системное за-

болевание соединительной ткани в выписке не фигурировало. К сожалению, отсутствие рекомендаций по дополнительному обследованию, наблюдению и лечению в выписке привело к тому, что пациентка на протяжении 1,5 лет не только не получала терапии, но и не была поставлена на учёт.

В августе 2014 года она повторно была с ухудшением состояния (температурная реакция, усугубление одышки при нагрузке) госпитализирована в ревматологическое отделение. Тогда же впервые при рентгенологическом обследовании выявлено диссеминированное поражение легких неуточненной этиологии. Выписана пациентка была с рекомендациями наблюдения у ревматолога, терапии после выписки не получала.

Повторное ухудшение (кашель, температурная реакция, афтозный стоматит, диссеминированный процесс в легких с увеличением очагов в диаметре и количестве) наступило зимой 2015 года, в связи с чем пациентка проходила обследование в одном из ревматологических отделений г. Москвы. Проведенное обследование и последовавшие за ним консилиумы врачей-ревматологов, инфекционистов, фтизиатров не подтвердили туберкулез или саркоидоз, инфекционисты отвергли наличие инфекционной патологии, однако впервые было высказано предположение о возможном наличии у пациентки ревматизма.

К 2015 году у пациентки присутствовали следующие патологические находки, которые могли трактоваться как проявления ревматического процесса: лихорадка, признаки перенесенного кардита (аортальный стеноз), артриты суставов кистей рук, кожный васкулит, стоматит, бронхиальная обструкция, диссеминированное поражение легких и выявлялась СОЭ до 20 мм/час, эозинофилы – 6 %, С-реактивный белок на уровне до 29,4 единиц (ревматоидный фактор (РФ) – отрицательный, антинуклеарные антитела (АНЦА) – отрицательный). При стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) верхних конечностей были выявлены признаки начальной аксонопатии моторных волокон срединного нерва. С мая 2016 года во время госпитализации в ревматологическое отделение начата терапия глюкокортикоидами (ГКС) в дозе 60 мг в сутки и иммардом (200 мг на ночь), терапия проводилась 2 месяца, далее доза ГКС была увеличена до 180 мг в сутки, а иммард отменен. Отмечалось снижение уровня артралгий, постепенное улучшение, на фоне чего пациентка прекратила визиты к врачам и постепенно самостоятельно отменила глюкокортикоиды. В августе 2016 года у пациентки отмечался эпизод активации патологического процесса, с гипертермией до 39° С, плотным отеком лица и шеи, нарастанием онемения в области дистальных отделов верхних конечностей и кардиалгиями.

В этот период в стационаре ей были назначены глюкокортикоиды и иммард (дозу уточнить нельзя), на протяжении полугода пациентка принимала эти препараты, а с января 2017 начала постепенное снижение дозы ГКС до 8 мг в сутки метипреда, продолжала принимать 200 мг иммарда до сентября 2017 года. С октября 2017 года ревматолог, под наблюдением которого находилась пациентка по месту жительства, отменил терапию иммардом и рекомендовал постепенное снижение преднизолона. Стоит отметить, что на протяжении вышеописанного периода болезни пациентка получала терапию только короткими курсами, и терапия проводилась ей в основном в стационаре, и какое-то время – после выписки. Систематического лечения и наблюдения она не получала. На фоне снижения дозы преднизолона и его отмены у пациентки с 2017 года не было выраженных обострений процесса, однако наблюдалось прогрессивное нарастание выраженности одышки. До 2017 года ввиду доминирования в клинической картине диссеминированного процесса в легких периодически вставал вопрос дифференциальной диагностики с саркоидозом, туберкулезом, инфекционными процессами. Однако каждый раз врачи-специалисты отвергали эти предположения. При обследовании в амбулаторных условиях в 2019 году было выявлено нарастающее поражение клапанов, и в апреле 2019 года пациентке была проведена замена аортального клапана на искусственный (трансапикальная имплантация аортального клапана).

Приводим данные лабораторного и инструментального обследования пациентки в динамике:

В общем анализе крови, взятым за период 2012 по 2020 год, доступно 18 результатов, из них трёхкратно отмечалась анемия и трёхкратно – лейкоцитоз, при отсутствии отклонений от нормы по другим показателям: гемоглобин – 98 г/л 17.05.2019 (норма 120–140 г/л), лейкоциты – $10,21 \cdot 10^9/\text{л}$ 18.02.2019 (норма $4,0\text{--}9,0 \cdot 10^9/\text{л}$), $9,47 \cdot 10^9/\text{л}$ 17.05.2019 и $17,7 \cdot 10^9/\text{л}$ 01.09.2019.

Биохимия крови, С-реактивный белок определялся с 2014 года по 2020 год многократно. Были выявлены увеличение уровня ЦРБ до 24,4 мг/л (норма 0,0–5,0) в июле 2014 года, до 17,9 мг/л – в декабре 2014 года, до 14,0 мг/л – в апреле 2015 года, до 14,0 мг/л – в августе 2015 года, до 9,0 мг/л – в январе 2016 года, до 13,5 мг/л – в июле 2016 года, до 12,0 мг/л – в апреле 2017 года, до 15,0 мг/л – в ноябре 2017 года, до 10,8 мг/л – в феврале 2019 года.

В биохимическом анализе крови отмечались следующие отклонения за время наблюдения: иммуноглобулины класса Е определялись с 2013 по 2019 годы несколько раз, и были выявлены отклонения в анализах: увеличение уровня до 173,0 МЕ/мл (при норме от 0 до 100,0) в 2013 году, до 695,0 МЕ/мл – в 2014 году, до 403,0 МЕ/мл – в 2015 году, до 261,3 МЕ/мл – в 2016 году, до 159,0 МЕ/мл – в 2017 году, до 79,5 МЕ/мл – в 2019 году.

Катионный протеин эозинофилов определялся 03.03.2017 и был повышен до 29 нг/мл (норма 0–24).

Гамма-глутаминилтрансфераза определялась несколько раз, отмечалось повышение 31.08.2015 года до 119 Ед/л (норма 10–32).

Определение волчаночного антикоагулянта: 22.01.2014 – отрицательный, 23.07.2014 – отрицательный, 14.04.2017 – положительный.

Для исключения хронической формы боррелиоза **04.05.2017** проводилось исследование крови на антитела к боррелиям методом ИФА – был получен отрицательный анализ.

Компьютерная томография лёгких проводилась в динамике с 2013 года по 2020 год, отдельные заключения по КТ представлены ниже:

10.04.2014 – в S4,5 средней доли правого легкого 3 мягкотканых узелковых образования, в т. ч. с включениями извести. В S6 нижней доли правого легкого субплеврально очаг размерами до 5 мм, в S4 верхней доли левого легкого субплеврально-узелковые образования (3) размерами до 4 мм.

12.08.2018 – очаги в легочной ткани по типу очагового пневмофиброза, по сравнению с предыдущими томограммами – в субплевральных отделах без динамики. Появились мелкие очаги (2–3 мм на фоне уплотнения легочной ткани по типу матового стекла) в верхушке левого легкого.

29.08.2019 (рис. 1). При оценке плевральных полостей определяется высокое стояние купола диафрагмы на глубоком вдохе на уровне Т8 – Т9 позвонка. В левой плевральной полости по задней поверхности от 7 ребра до диафрагмы определяется уплотнение и утолщение костальной плевры, с максимальной толщиной до 31,0 мм и с выпуклым полициклическим контуром на уровне X ребра, неоднородной структуры за счет наличия в центральных отделах показателей жидкостной плотности до 14–20НУ на фоне более плотных фиброзных показателей до 30–45НУ. В структуре уплотненной плевры определяется единичный кальцинат. Легкие преимущественно воздушны, прилежат к грудной стенке по всей поверхности. В структуре легочной паренхимы левого и правого легкого очагов патологической инфильтрации не определяется. В задних отделах S9 нижней доли левого легкого определяются грубые плевропульмональные спайки, толщиной до 8,0 мм, с неровными тяжистыми контурами, деформирующие легочный рисунок, костальную плевру. При сравнении с представленным исследованием от 12.02.2018. в паренхиме правого и левого легких сохраняются узелковые образования в прежнем количестве и распо-

ложении преимущественно субплеврально, а также непосредственно в самой паренхиме: в S3 верхней доле правого легкого – до 2,9 мм, S4, S5 средней доле правого легкого размерами 4,5×4,5 мм, 5,9×4,7 мм, 5,5×4,9 мм, в S9 правого легкого.

КТ ОГК 07.11.2019. Очаги в легочной ткани по типу очагового пневмофиброза (без динамики от 26.10.2017 г.). Поствоспалительные фиброзные изменения в левом легком. Левосторонний плевральный выпот с признаками осумкования. КТ-картина прежняя при сравнении с данными предыдущего КТ-исследования.

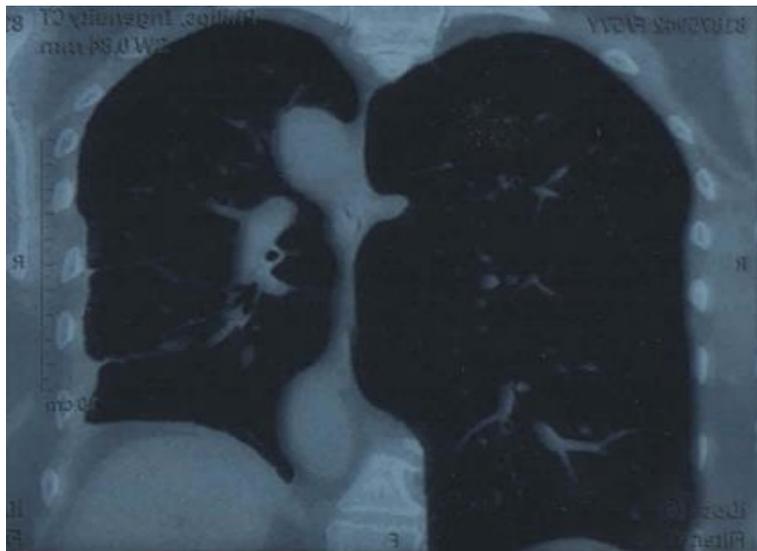


Рис. 1. Компьютерная томография лёгких от 07.11.2019
Fig. 1. Computed tomography of the lungs dated 07.11.2019

При рассмотрении всего симптомокомплекса у данной пациентки проводилась дифференциальная диагностика между различными СЗСТ и инфекционными процессами с хроническим течением, однако консилиумом было признано наиболее вероятным наличие у пациентки СЗСТ.

Обсуждение

На настоящий момент существование СЗСТ как самостоятельной нозологической единицы ставится под сомнение некоторыми клиницистами [Aringer et al., 2005; Swanton et al., 2005], тогда как другие утверждают, что СЗСТ – это один из вариантов так называемого «перекрестного синдрома». Отдельные ревматологи считают СЗСТ ранней стадией какого-либо другого из известных системных заболеваний соединительной ткани. Однако генетические исследования позволяют выделить ряд генотипов, ассоциирующихся с симптомокомплексом «СЗСТ», и на этом основании в последнее время она выделена в самостоятельную нозологию. К генетическим маркерам, характерным для СЗСТ, относят HLA-DR1, HLA-DR4 и в меньшей степени HLA-DR2 [Gunnarsson et al., 2016; Ciang et al., 2017]. При СЗСТ часто отмечается высокий титр U1-РНИ IgG-антител. По литературным данным, в проводимых исследованиях у 94 % пациентов со СМЗСТ выявляются антитела к U1-А-белку [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Однако пациентка, описанная в данной работе, не последовала рекомендациям о проведении дополнительного обследования, и результаты тестов не были получены на момент описания данного случая. Типичные для СЗСТ доброкачественное течение и при этом ассоциация с высокой смертностью вследствие формирования тяжёлой лёгочной артериальной гипертензии также позволяют отличить СЗСТ от других ревматических [Најас et al., 2013]. Для СЗСТ характерно быстрое развитие улучшений при применении глюкокортикоидов.



Поскольку для данной пациентки не было возможности получения результатов обследования на наличие иммунологических маркёров, диагностика опиралась на существующие результаты дополнительного обследования.

На сегодняшний день предложено четыре варианта критериев СМЗСТ: критерии G.C. Sharp, D. Alarcon-Segovia, M.F. Kahn и R. Kasukawa с соавторами [Alarcon-Segovia, Villareal, 1987; Kasukawa et al., 1987; Sharp, 1987; Kahn et al., 1991]. В исследовании S. Cappelli и соавторы [Cappelli et al., 2011], где на протяжении 10-летнего срока наблюдали 161 пациента с первоначальным диагнозом СМЗСТ, который не отвечал критериям других заболеваний соединительной ткани, наиболее надёжными были признаны критерии R. Kasukawa. По этим данным, критерии R. Kasukawa оказались более чувствительными (75 %) по сравнению с критериями D. Alarcon-Segovia (73 %) и G.C. Sharp (42 %) [Ortega-Hernandez, Shoenfeld, 2012]. После 8 лет болезни 57,9 % пациентов по-прежнему удовлетворяли критериям СМЗСТ R. Kasukawa, у 17,3 % пациентов заболевание эволюционировало в системную склеродермию (ССД), у 9,1 % – в системную красную волчанку (СКВ), у 2,5 % – в ревматоидный артрит (РА), у 11,5 % оно было классифицировано как недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ) и у 1,7 % – как перекрестный синдром (см. рисунок) [Cappelli et al., 2011].

Данная пациентка имела на момент проведения консилиума следующие критерии по **G.C. Sharp (1987)**: большие (миозит, поражение лёгких, синдром Рейно, отек кистей и склеродактилия) и следующие малые – алопеция, лейкопения, анемия, артрит, скуловая сыпь, легкий миозит, отек кистей в анамнезе.

Пациентка имела следующие критерии СМЗСТ по **D. Alarcon-Segovia (1987)**: клинические – отек кистей, склеродактилия без проксимальной склеродермии, синдром Рейно, миозит (однако гистологически не подтвержденный).

Согласно критериям СМЗСТ **R. Kasukawa (1987)**, пациентка имела общий критерий Синдром Рейно и другие симптомы – полиартрит и скуловая сыпь, лейкопения, склеродактилия, легочный фиброз, снижение ЖЕЛ < 80 % и изменения по данным электромиографии.

Согласно критериям СМЗСТ **M.F. Kahn (1991)**, пациентка имела клинические критерии – синдром Рейно и миозит.

Таким образом, клинически имеется наибольшая вероятность наличия у данной пациентки СЗСТ, что определяет подходы к рекомендованной ей терапии.

Сопоставление данных о СЗСТ с проявлениями заболевания у описываемой пациентки позволяют заключить следующее.

Сосудистые нарушения, такие как Феномен Рейно, появляются примерно у 75–90 % больных с СЗСТ, а у 70–93 % больных развивается отек кистей [Ortega-Hernandez, Shoenfeld, 2012]. У части пациентов наблюдается склеродактилия, уплотнение кожи лица, дигитальные некрозы, телеангиэктазии, гипо- и гиперпигментация, алопеция, сетчатое ливедо, сухость во рту и глазах [Sen et al., 2014]. У обследованной пациентки наблюдались проявления феномена Рейно в виде эпизодов похолодания и онемения кистей рук, уплотнение кожи лица и шеи, атрофия кончиков пальцев, алопеция, сетчатое ливедо на щеках, сухость во рту и изменения ногтевых фаланг.

Поражение суставов и мышц является ранним и частым симптомом СМЗСТ, наличие артритов включено во все критерии СМЗСТ. Полиартралгии или артриты наблюдаются приблизительно у 60–70 % пациентов [Reiseter et al., 2017]. Поражение суставов варьируется от минимальных артралгий до тяжелого артрита. У 40–90 % больных отмечается вовлечение мышц [Carpintero et al., 2017]. У обследованной нами пациентки отмечались артралгии и отсутствовало стойкое поражение суставов, однако отмечалось вовлечение мышц с эпизодами миозитов.

Поражение легких. В нескольких исследованиях было показано, что легочные нарушения являются одним из наиболее серьезных проявлений СМЗСТ и возникают

у 85 % пациентов [Niklas et al., 2018]. Были описаны различные проявления – фиброз, ИПЛ и ЛАГ, при этом наиболее типичные – это ЛАГ, встречающаяся, по данным некоторых исследователей, у 75 % пациентов. При рентгенографии обнаруживают интерстициальные изменения, плевральный выпот, легочные инфильтраты и утолщение плевры. В описанном нами клиническом случае у пациентки проявления лёгочной гипертензии преобладали над другими поражениями и определяли качество её жизни.

Поражение сердца. По данным различных авторов, частота поражений сердца у пациентов со СЗСТ составляет от 13 до 65 % [Ungprasert et al., 2016]. Проявлениями могут быть перикардит, миокардит, поражение клапанов сердца (по типу эндокардита Либмана – Сакса), блокады и диастолическая дисфункция левого желудочка [Burd et al., 1999; Arroyo-Avila, Vila, 2015]. По данным обследования пациентки К., у неё выявлялось прогрессирующее поражение клапанов в виде аортального стеноза и недостаточности.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов со СЗСТ в 66–74 % случаев отмечается поражение органов ЖКТ, чаще всего – дисфункция пищевода [Carpelli et al., 2011; Gunnarsson et al., 2016; Nica et al., 2016]. Также описаны мезентериальный васкулит, перфорация кишки, энтеропатии, панкреатит, гемоперитонит, диарея и хронический активный гепатит. В случае с пациенткой К. наблюдалась диарея, признаки хронического панкреатита, при ФГДС не было выявлено типичных для системных заболеваний поражений пищевода.

Поражение почек у пациентов со СЗСТ встречается редко и протекает, как правило, бессимптомно [Carpelli et al., 2011; Gunnarsson et al., 2016]. У данной пациентки не было ни клинических признаков поражения почек, ни лабораторных критериев, которые позволили бы его заподозрить – уровень мочевины и креатинина были нормальными во всех биохимических анализах крови, изменений в ОАМ не отмечалось.

Поражение нервной системы при СЗСТ наиболее часто проявляются как невропатия тройничного нерва, головная боль и периферическая невропатия других нервов [Nascimento et al., 2010]. У данной пациентки отмечались признаки периферической невропатии, подтвержденные ЭМГ.

Изменения лабораторных показателей. Гематологические проявления включают в себя лейкопению, анемию хронических заболеваний, гипергаммаглобулинемию. Пациентка, описанная нами, имела снижение уровня гемоглобина, гипергаммаглобулинемию.

Таким образом, данный клинический случай иллюстрирует закономерности, характерные для течения ревматических процессов при подозрении на недифференцированное СЗСТ: отсутствие чёткого диагноза с момента первых клинических проявлений и на протяжении длительного периода, отсутствие систематического лечения таких пациентов на начальных этапах патологического процесса, сохранение неопределённости диагноза на протяжении первого десятилетия наблюдения и относительную доброкачественность течения процесса без лечения, при том что прогноз для многих таких пациентов определяется наличием и выраженностью лёгочной гипертензии.

Диагноз, который был определён консилиумом врачей (авторы данной статьи), на момент последнего обращения пациентки в стационар реабилитационного профиля следующий.

Основное заболевание: Смешанное заболевание соединительной ткани с поражением лёгких по типу мелкодиссеминированного процесса, фиброза плевры, с поражением кожи, миопатией, синдромом Рейно, склеродактилией, артралгией, анемией, периферической невропатией, хроническим панкреатитом, хроническим неактивным гепатитом (хроническое течение, активность I).

Фоновое заболевание: Перенесённая в 2019 году операция – установка протеза аортального клапана по поводу приобретённого порока сердца (стеноз и недостаточность).

Осложнения – Лёгочная артериальная гипертензия тяжёлой степени. Смешанная сердечная и лёгочная недостаточность: ДН II, ХСН IIА стадии, III ф. кл.



К сожалению, единого консенсуса о терапии пациентов со СЗСТ не существует и по настоящий момент, а целенаправленное лечение ЛАГ для пациентов с ревматическими процессами до недавнего времени также не было чётко обозначено. Сравнительно недавно были разработаны подходы к такой терапии [Волков, Мартынюк, 2013]. Как правило, для базисной терапии таких пациентов используются ГКС и цитостатики, и положительный эффект от их применения у нашей пациентки подтверждает закономерность получения позитивного эффекта на фоне такой терапии. Препаратами первой линии для лечения ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями, являются бозентан, силденафил (уровень доказательности А) и ингаляционный илопрост (уровень доказательности А). По данным выписок, пациентке не назначались данные препараты, влияющие на проявления ЛАГ, поэтому нами ей была рекомендована госпитализация для подбора дозы данных препаратов под врачебным контролем. Все препараты имеют РУ в РФ, бозентан и силденафил имеют несколько дженериков и доступны по цене, ингаляционный илопрост в РФ также зарегистрирован и стоит несколько дороже, однако он также доступен. Антималарийные препараты (гидроксихлорохин) и метотрексат также применяются при СЗСТ [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Имеются единичные работы, в которых пациентам со СМЗСТ назначали ингибиторы иммунных конечных точек с умеренным положительным эффектом [Шаяхметова, Ананьева, 2019]. Хочется надеяться, что накопление сообщений о течении заболевания и эффективности терапии у таких пациентов, например, создание регистра, позволит в будущем выбирать дифференцированный подход и опираться на рекомендации высокого уровня доказательности.

Список источников

1. Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ). Справочник MSD. Профессиональная версия. Авторы: Alana M. Nevares, MD, The University of Vermont Medical Center Last full review/revision February 2018 by Alana M. Nevares, MD. URL: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный/нарушения-со-стороны-скелетно-мышечной-и-соединительной-ткани/аутоиммунные-ревматические-заболевания/смешанное-заболевание-соединительной-ткани-сзст>.

Список литературы

1. Волков А.В., Мартынюк Т.В. Рекомендации по лечению легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. По поручению группы экспертов АРР и ВНОК //RHEUMATOLG.RU/files/natres. 2013. 10 с.
2. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. 2019. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 13 (1): 11–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>.
3. Шмелев Е.И. 2001. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. Русский медицинский журнал. 21: 919–925. URL https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Differencialynaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ixzz6hd2Rpac3.
4. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. 2005. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 31 (3): 411–420.
5. Swanton J., Isenberg D. 2005. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 31 (3): 421–436.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. 2016. Mixed connective tissue disease. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 30 (1): 95–111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Ciang N.C., Pereira N., Isenberg D.A. 2017. Mixed connective tissue disease – enigma variations? Rheumatology (Oxford). 56 (3): 326–333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.
8. Hajas A., Szodoray P., Nakken B., Gaal J., Zöld E., Laczik R., Demeter N., Nagy G., Szekanecz Z., Zeher M., Szegedi G., Bodolay E. 2013. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. J. Rheumatol. 40 (7): 1134–42. doi: 10.3899/jrheum.121272. Epub 2013 May 1.

9. Sharp G.C. 1987. Diagnostic criteria for classification of of MCTD. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 23–32.
10. Alarcon-Segovia D., Villareal M. 1987. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 33–40.
11. Kahn M.F., Appelboom T. Syndrom de Sharp. In: Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J.C. 1991. *Les maladies systemiques*. 3rd Ed. Paris: Flammarion. P. 545–556.
12. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. 1987. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 41–47.
13. Cappelli S., Bellando Randone S., Martinović D., Tamas M.M., Pasalić K., Allanore Y., Mosca M., Talarico R., Opris D., Kiss C.G., Tausche A.K., Cardarelli S., Riccieri V., Koneva O., Cuomo G., Becker M.O., Sulli A., Guiducci S., Radić M., Bombardieri S., Aringer M., Cozzi F., Valesini G., Ananyeva L., Valentini G., Riemekasten G., Cutolo M., Ionescu R., Czirják L., Damjanov N., Rednic S., Matucci Cerinic M. 2012. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin. Arthritis Rheum.* 41 (4): 589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. 2012. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (1): 61–72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
15. Sen S., Sinhamahapatra P., Choudhury S., Gangopadhyay A., Bala S., Sircar G., Chatterjee G., Ghosh A. 2014. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J. Dermatol.* 59 (1): 35–40. doi: 10.4103/0019-5154.123491.
16. Reiser S., Gunnarsson R., Corander J., Haydon J., Lund M.B., Aaløkken T.M., Taraldsrud E., Hetlevik S.O., Molberg Ø. 2017. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 19 (1): 284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7.
17. Carpintero M.F., Martinez L., Fernandez I., Romero A.C., Mejia C., Zang Y.J., Hoffman R.W., Greidinger E.L. 2015. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus.* 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
18. Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M. 2018. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore).* 97 (28): e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
19. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R., Ernste F.C., Moder K.G., Matteson E.L. 2016. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 68 (12): 1843–1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.
20. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C. 1999. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 42 (5): 899–909.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. 2015. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 21 (1): 42–45. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
22. Nica A.E., Alexa L.M., Ionescu A.O., Andronic O., Păduraru D.N. 2016. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.* Apr-Jun; 9 (2): 141–143.
23. Nascimento I.S., Bonfá E., de Carvalho J.F., Saad C.G., Vendramini M.B., Teixeira M.J., Nóbrega J.C., Viana V.S. 2010. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.* 16 (5): 205–8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.

References

1. Volkov A.V., Martynjuk T.V. Rekomendacii po lecheniju legochnoj arterial'noj gipertenzii, associirovannoj s sistemnymi revmaticheskimi zabolovanijami [Recommendations for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic rheumatic diseases]. Po porucheniju gruppy jekspertov ARR i VNOK //RHEUMATOLG.RU/files/natres. 2013. 10 c. (in Russian).
2. Shajahmetova R.U., Anan'eva L.P. 2019. Smeshannoe zabolovanie soedinitel'noj tkani [Mixed connective tissue disease]. *Sovremennaja revmatologija.* 13 (1): 11–18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18> (in Russian).



3. Shmelev E.I. 2001. Differencial'naja diagnostika disseminirovannyh zabolevanij legkih neopuholevoj prirody [Differential diagnosis of disseminated lung diseases of non-tumor nature]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 21: 919–925. URL https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Differencialynaya_diagnostika_disseminirovannyh_zabolevaniy_legkih_neopuholevoy_prirody/ixzz6hd2Rpac3 (in Russian).
4. Aringer M., Steiner G., Smolen J.S. 2005. Does mixed connective tissue disease exist? *Yes*. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 31 (3): 411–420.
5. Swanton J., Isenberg D. 2005. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 31 (3): 421–436.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. 2016. Mixed connective tissue disease. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 30 (1): 95–111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Ciang N.C., Pereira N., Isenberg D.A. 2017. Mixed connective tissue disease – enigma variations? *Rheumatology (Oxford)*. 56 (3): 326–333. doi: 10.1093/rheumatology/kew265.
8. Hajas A., Szodoray P., Nakken B., Gaal J., Zöld E., Laczik R., Demeter N., Nagy G., Szekanez Z., Zeher M., Szegedi G., Bodolay E. 2013. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 40 (7): 1134–42. doi: 10.3899/jrheum.121272. Epub 2013 May 1.
9. Sharp G.C. 1987. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 23–32.
10. Alarcon-Segovia D., Villareal M. 1987. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G.C., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 33–40.
11. Kahn M.F., Appelboom T. Syndrom de Sharp. In: Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J.C. 1991. *Les maladies systemiques*. 3rd Ed. Paris: Flammarion. P. 545–556.
12. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. 1987. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R., Sharp G., editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier. P. 41–47.
13. Cappelli S., Bellando Randone S., Martinović D., Tamas M.M., Pasalić K., Allanore Y., Mosca M., Talarico R., Opris D., Kiss C.G., Tausche A.K., Cardarelli S., Riccieri V., Koneva O., Cuomo G., Becker M.O., Sulli A., Guiducci S., Radić M., Bombardieri S., Aringer M., Cozzi F., Valesini G., Ananyeva L., Valentini G., Riemekasten G., Cutolo M., Ionescu R., Czirják L., Damjanov N., Rednic S., Matucci Cerinic M. 2012. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin. Arthritis Rheum.* 41 (4): 589–598. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010. Epub 2011 Sep 29.
14. Ortega-Hernandez O.D., Shoenfeld Y. 2012. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestation, diagnosis and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26 (1): 61–72. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.009.
15. Sen S., Sinhamahapatra P., Choudhury S., Gangopadhyay A., Bala S., Sircar G., Chatterjee G., Ghosh A. 2014. Cutaneous manifestations of mixed connective tissue disease: study from a tertiary care hospital in eastern India. *Indian J. Dermatol.* 59 (1): 35–40. doi: 10.4103/0019-5154.123491.
16. Reiserter S., Gunnarsson R., Corander J., Haydon J., Lund M.B., Aaløkken T.M., Taraldsrud E., Hetlevik S.O., Molberg Ø. 2017. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 19 (1): 284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7.
17. Carpintero M.F., Martinez L., Fernandez I., Romero A.C., Mejia C., Zang Y.J., Hoffman R.W., Greidinger E.L. 2015. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1177/0961203315575586.
18. Niklas K., Niklas A., Mularek-Kubzdela T., Puszczewicz M. 2018. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)*. 97 (28): e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437.
19. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R., Ernste F.C., Moder K.G., Matteson E.L. 2016. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 68 (12): 1843–1848. doi: 10.1002/acr.22872. Epub 2016 Oct 1.

20. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C. 1999. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 42 (5): 899–909.
21. Arroyo-Avila M., Vila L.M. 2015. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease. *J. Clin. Rheumatol.* 21 (1): 42–45. doi: 10.1097/RHU.0000000000000209.
22. Nica A.E., Alexa L.M., Ionescu A.O., Andronic O., Păduraru D.N. 2016. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J. Med. Life.* Apr-Jun; 9 (2): 141–143.
23. Nascimento I.S., Bonfá E., de Carvalho J.F., Saad C.G., Vendramini M.B., Teixeira M.J., Nóbrega J.C., Viana V.S. 2010. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J. Clin. Rheumatol.* 16 (5): 205–8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181e928e6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Соловьёва Элина Николаевна, студентка 6 курса Саратовского медицинского университета «Реавиз», г. Саратов, Россия

Калюта Татьяна Юрьевна, доцент кафедры внутренних болезней, начальник научно-исследовательского отдела Саратовского медицинского университета «Реавиз», г. Саратов, Россия

Кажекин Олег Александрович, доцент кафедры внутренних болезней, заместитель руководителя Саратовского медицинского университета «Реавиз» по клинической работе, г. Саратов, Россия

Глухова Надежда Александровна, главный врач санатория-профилактория «Октябрьское Ущелье» в г. Саратов, доцент кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз» в г. Саратов, Россия

Рыжова Галина Владимировна, врач-терапевт высшей категории санатория-профилактория «Октябрьское Ущелье» в г. Саратов, Россия

Володько Людмила Фёдоровна, доцент кафедры внутренних болезней медицинского университета «Реавиз» в г. Саратов, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Elina N. Solovyova, 6th year student of Saratov medical University «Reaviz», Saratov, Russia

Tatyana Yu. Kalyuta, associate Professor of the Department of internal diseases, head of the research Department of the Saratov medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov, Russia

Oleg A. Kazhekin, associate Professor of the Department of internal diseases, Deputy head of the Saratov medical University «Reaviz» for clinical work, Saratov, Russia

Nadezhda A. Glukhova, chief physician of the sanatorium «Oktyabr'skoe Ushchel'e» in Saratov, associate Professor of the Department of internal diseases of the medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov Russia

Galina V. Ryzhova, the doctor the therapist of the highest category, the sanatorium «Oktyabr'skoe Ushchel'e» in Saratov, Saratov Russia

Lyudmila F. Volodko, associate Professor of the Department of internal diseases of the medical University «Reaviz» in Saratov, Saratov Russia