

# Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение

Ананьева Л.П., Александрова Е.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Лидия Петровна Ананьева;  
lpana@yandex.ru

**Contact:**  
Lidiya Ananyeva  
lpana@yandex.ru

Поступила 07.05.15

Цель обзора — клиническая оценка циркулирующих аутоантител при системной склеродермии (ССД). Подробно рассмотрены «болезнь-специфические», т. е. ассоциированные с заболеванием, антиядерные аутоантитела: к центромерам, к топоизомеразе I; группа антинуклеолярных антител — к рибонуклеопротеазе III (АРНКП-III), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоантитела к рибонуклеопротеинам U1RNP и U3RNP. Частота выявления антиядерных аутоантител высока (90–95%), при этом каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенными клинической картиной, характером течения, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Показана четкая ассоциация между типом аутоантител, характером органических осложнений и выживаемостью. Специфические аутоантитела относятся к предикторам течения болезни и ее исхода. Насколько клинические различия между подгруппами отражают патогенетические различия иммунной дисрегуляции, остается неясным. Специфические для ССД аутоантитела появляются на самом раннем этапе заболевания, до того как клиническая картина болезни станет развернутой. Подробно описаны их диагностическая значимость и место в новых классификационных критериях заболевания 2013 г. Обоснована важность внедрения в клиническую практику определения антицентромерных, анти топоизомеразных аутоантител и антител к РНК-протеиназе III. Определение антител к РНК-протеиназе III имеет большое значение в связи с важностью выделения особого подтипа ССД, потенциально имеющего плохой прогноз, в том числе в связи с повышенной частотой развития онкологических заболеваний. Представляется целесообразным при формулировке диагноза больного ССД указывать его позитивность по основным «склеродермическим» аутоантителам.

Последний раздел обзора посвящен неспецифическим аутоантителам, направленным на такие мишени, как эндотелиальные клетки и фибробласты, функциональные молекулы (различные клеточные рецепторы), белки экстрацеллюлярного матрикса, ферменты и др. Затронут ряд интересных гипотез и теорий, объясняющих иницирующую роль этой подгруппы аутоантител в возникновении и развитии ССД.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; антиядерные аутоантитела; антицентромерные аутоантитела; анти топоизомеразные аутоантитела; антитела к РНК-протеиназе III; неспецифические аутоантитела.

**Для ссылки:** Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99.

## AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS: SPECTRUM, CLINICAL ASSOCIATIONS, AND PROGNOSTIC VALUE

Ananyeva L.P., Aleksandrova E.N.

The purpose of the review is to clinically evaluate circulating autoantibodies in systemic sclerosis (SS). The disease-specific, i.e. disease-associated, antinuclear autoantibodies: to centromeres, to topoisomerase I; a group of antinuclear antibodies to ribonucleoprotease III, Th/T0, Pm/Scl, as well as autoantibodies to ribonucleoproteins U1 RNP and U3 RNP are considered in detail. The detection rate of the antinuclear autoantibodies is high (90–95%); at the same time, each of the autoantibodies is detectable separately in a small number of patients with certain clinical presentation, patterns of the course, and prognosis and has clear genetic associations. There is a clear association between the type of autoantibodies, the nature of organic complications, and survival rates. Specific autoantibodies belong to predictors for the course of the disease and its outcome. How much the clinical distinctions between the subgroups reflect pathogenetic differences in immune dysregulation remains unclear. SS-specific autoantibodies emerge in the earliest stage of the disease until the clinical picture of the disease becomes extensive. Their diagnostic value and place in the 2013 new classification criteria for the disease are described in detail. There is evidence that it is important to introduce the determination of anti-centromere, anti-topoisomerase autoantibodies and anti-RNA proteinase III antibodies into clinical practice. The detection of the latter is essential due to the importance of identifying a special subtype of SS, which has a potentially poor prognosis, among other factors, due to the increased incidence of cancers. When making the SS diagnosis, it is appropriate to indicate its positivity for main scleroderma autoantibodies.

The last section of the review deals with the non-specific autoantibodies directed against targets, such as endothelial cells and fibroblasts, functional molecules (different cell receptors), extracellular matrix proteins, enzymes, etc. A number of interesting hypotheses and theories, which explain the initiating role of this subgroup of autoantibodies in the occurrence and development of SS, are considered.

**Keywords:** systemic sclerosis; antinuclear autoantibodies; anti-centromere autoantibodies; anti-topoisomerase autoantibodies; anti-RNA proteinase III antibodies; nonspecific autoantibodies.

**For reference:** Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):86-99 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-86-99>

Системная склеродермия (ССД; прогрессирующий системный склероз, М34.0 по МКБ-10) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. Иммунопатогенез ССД носит комплексный характер, что отражается в клинической полиморфности, наблюдаемой при ССД. Гетерогенное по клиническим проявлениям и вариантам течения заболевание включает как фатальные быстро прогрессирующие формы, так и длительно текущие доброкачественные варианты болезни, проявляющиеся субклинически. **Основные субтипы, или формы, ССД – диффузная**, с обширным поражением кожи и внутренних органов, и **лимитированная** (поражение кожи ограничено дистальными отделами конечностей и лицом), а также **ювенильная**, т. е. начавшаяся в возрасте до 16 лет. **Особая форма – перекрестная**, при которой ССД сочетается с ревматоидным артритом (РА), поли/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена (СШ) и другими аутоиммунными заболеваниями. Очень редко (1–2%) встречается **ССД без поражения кожи**. Различные клинические формы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов и исходам. Диффузная форма имеет плохой прогноз, возможности ее лечения ограничены, особенно в развернутой стадии, когда преобладают процессы необратимого фиброза [1].

В имеющихся сегодня представлениях о патогенезе ССД ведущая роль отводится возникающему на фоне дисрегуляции иммунитета поражению сосудов микроциркуляторного русла и усилению процессов фиброобразования, связанному с действием различных ростовых факторов и цитокинов [2–5]. При ССД, как и при других системных аутоиммунных РЗ, наблюдается хроническая В-лимфоцитарная активация, следствием которой является потеря толерантности к собственным антигенам. Циркуляция большого спектра аутоантител (аутоАТ) – характерная черта ССД [6–9]. Возможно, аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, возникающего на фоне вазоспастических сосудистых реакций, характерных для этого заболевания. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхностные молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов. Полагают, что В-клетки играют важную роль в инициальных механизмах фиброобразования при ССД, а хроническая активация В-клеток непосредственно взаимосвязана с развитием склеродермического фиброза через продукцию аутоАТ и фиброгенных цитокинов [10]. Несмотря на многолетние усилия, законченная концепция, объясняющая роль аутоАТ в патогенезе ССД, пока не создана. В то же время накоплена огромная информация о диагностической и прогностической значимости циркулирующих аутоАТ, важность которой для курации больного трудно переоценить.

**Целью** настоящего обзора является клиническая оценка циркулирующих аутоАТ при ССД.

ССД характеризуется присутствием в циркуляции аутоАТ компонентов ядра, цитоплазмы и поверхностным клеточным антигенам. Для удобства изложения обширного материала аутоАТ при ССД условно разделены на две под-

группы – специфичные, которые характерны преимущественно для этого заболевания, и неспецифичные. Специфичные для ССД аутоАТ представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами ядра клетки, т. е. являются антиядерными (антиядерными) антителами (АНА). Для ССД характерен эксклюзивный набор мишеней-аутоантигенов, которые локализованы в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Частота выявления АНА при ССД составляет 90–95% [11–13]. Их роль в патогенезе болезни остается малопонятной. Наряду с представлением о том, что аутоАТ – это эпифеномен, связанный с повреждением тканей, существуют пока не доказанные гипотезы, отводящие АНА важную роль в возникновении и/или прогрессировании ССД. Показано, что, кроме специфичных АНА, в крови примерно половины больных ССД циркулируют и другие антиядерные аутоАТ, в том числе встречающиеся при различных РЗ, например антитела к SS-A/Ro полипептидам с молекулярной массой 60 и 52 кДа и др. [12]. Неспецифические аутоАТ направлены на такие мишени, как эндотелиальные клетки и фибробласты, функциональные молекулы (различные клеточные рецепторы), белки экстрацеллюлярного матрикса, энзимы и др. [14]. Примером могут служить антиэндотелиальные, антикардиолипидные антитела, антитела к фибробластам и др. Существует ряд интересных гипотез и теорий, объясняющих иницирующую роль этой подгруппы аутоАТ в возникновении и развитии ССД.

**I. Ассоциированные с системной склеродермией антиядерные аутоантитела.** Из большого спектра аутоАТ, ассоциированных с ССД, наиболее изучены семь, называемых «стандартным профилем». Известно, что 85–95% больных ССД имеют в крови одно из аутоАТ этого ряда [12, 15]. К ним относят антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе 1 (АТА) и АНА – к рибонуклеопротеазе III (АРНКП), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП) U1РНП и U3РН [7, 16, 17]. В табл. 1 приведены мишени-аутоантигены наиболее изученных специфических аутоАТ [18]. Диагностическая специфичность их по сравнению со здоровыми лицами и больными другими РЗ высока и составляет 90–99%.

Первичным скрининговым методом определения антиядерных склеродермических антител в сыворотке крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата культуры клеток линии HEp-2 человека. АНА, тестируемые иммунофлюоресцентным методом, получили название антиядерного фактора (АНФ) [13, 19]. Наличие АНФ в сыворотках больных ССД проявляется ядерным свечением HEp-2 клеток, тип которого зависит от топографии аутоантигена. Характер свечения позволяет идентифицировать различные аутоантиген-специфичные склеродермические антитела (см. рисунок). Центромерное свечение ассоциируется с АЦА (см. рисунок, а), мелкое крапчатое (сетчатое) – с АТА (см. рисунок, б). Нуклеолярный тип свечения (см. рисунок, в) характерен для группы аутоАТ, включающих антитела к фибрилларину/U3-РНП, АРНКП I, II, III, Th/To и Pm-Scl [2]. НРИФ-HEp-2 считается наиболее чувствительным и специфичным методом определения АЦА для диагностики ССД, что исключает необходимость дальнейшего исследования этих аутоантител при помощи подвешивающих лабораторных тестов [19]. Измерение у больных с положительными результатами НРИФ-HEp-2 других субтипов антиядерных склеродермических ан-

Таблица 1 Ассоциированные с ССД аутоАТ и их мишени (в модификации, по [18])

Специфичность аутоАТ	Аутоантигены-мишени	Локализация	Функция аутоантигена
АЦА	Центромерный белок	Хроматин	Сепарация хромосом при клеточном делении
АТА (анти-Scl-70)	ДНК топоизомеразы I	»	Релаксация сверхспиральной ДНК
Анти-РНК-полимераза	Мультибелковый комплекс РНК-полимеразы III	Нуклеоплазма	Транскрипция малых ядерных РНК
Анти-U3-рибонуклеопротеин	Комплекс компонентов U3-РНП (U3-RNA, фибрилларин и др.)	»	Процессинг рибосомальной РНК
Анти-U1-рибонуклеопротеин	Комплекс компонентов (U1-RNA, 70K, A, B/B', C, D-G)	Ядрышко	Сплайсинг матричной (м) РНК
Анти Th/To	Мелкие ядерные нуклеопротеины, РНКазы Р и миелоид-связанного белка (mRP)	»	Процессинг транспортной РНК и РНК-праймер для митохондриальной ДНК
Анти Pm-Scl	Экзосомный белковый комплекс (Pm-Scl-100, Pm-Scl-75)	»	Процессинг рибосомальной РНК

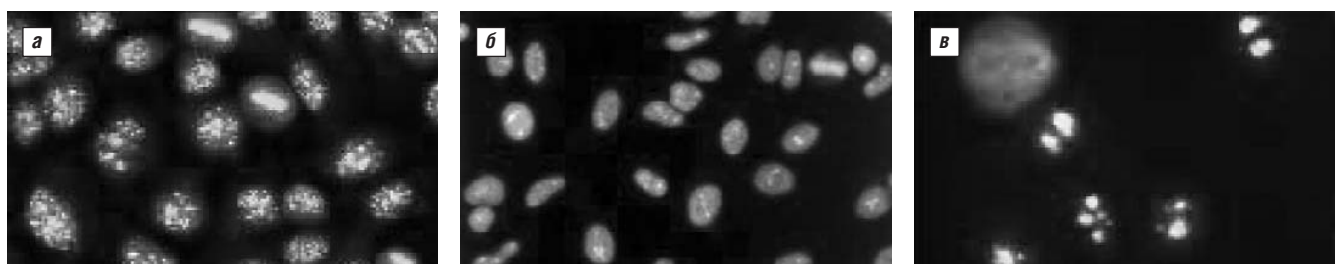
тител (АТА, АРНКП III, антител к U3-РНП, РМ/Scl, Th/To, U1РНП и др.) проводится с использованием подтверждающих методов иммунодиагностики, к которым относятся контриммуноэлектрофорез (КИЭФ), двойная иммунодиффузия (ДИД), иммунопреципитация (ИП), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ) и, в последние годы, мультиплексный иммунный анализ (МИА; табл. 2) [13, 19, 21, 22]. Мультиплексные диагностические тест-системы, основанные на применении планарных и суспензионных микрочипов, обладают высокой аналитической чувствительностью и позволяют одновременно определять в небольшом объеме сыворотки (до 50 мкл) расширенный профиль антител. Для определения профиля аутоАТ при ССД используются наборы из 10–15 аутоантигенов, включающих, наряду со «стандартным набором» антигенных мишеней, другие антигены – SS-A/Ro полипептид с молекулярной массой 52 кДа (Ro-52), рецептор тромбоцитарного фактора роста (РТФР), hUBF/NOR-90 (human Upstream-Binding Factor) и др. На большой группе больных ССД и контрольных сывороток (360 человек) показано, что метод имеет высокую специфичность (97–100%) для всех аутоАТ (кроме антител к SS-A/Ro-52) и способен детализировать иммунологический профиль аутоАТ у больных, имеющих нуклеолярный тип свечения в НИФ и негативных по наиболее распространенным аутоАТ – АТА и АЦА [13, 23]. В табл. 2 приведены показатели клинической информативности (ДЧ, ДС, ОППР, ОПОР) всех лабораторных тестов при исследовании склеродермических антител, которые могут варьировать в зависимости от особенностей антигенов, реагентов, значений верхней границы нормы и ряда других факторов [19, 22–24].

Как уже отмечалось выше, ССД-специфические АНА присутствуют в крови практически всех (90–95%) больных ССД. Однако каждое из аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшой группы больных [12, 25]. Продукция одного типа специфичных для ССД аутоАТ является эксклюзивной для каждого пациента, и у конкретного

больного редко обнаруживаются два и более типов аутоАТ, характерных для ССД [23, 26]. Доминирующий тип аутоАТ сохраняется на протяжении болезни, и, как правило, в процессе ее развития новые типы аутоАТ не появляются [7, 27]. Несмотря на широкую палитру известных аутоАТ, у 50–60% больных обнаруживают всего два вида аутоАТ – АЦА и АТА (Scl-70). Эти аутоАТ высокоспецифичны для ССД и обычно не сочетаются у одного больного. Другие высокоспецифичные для ССД антитела – к U3РНП и Th/To – встречаются редко. Нечасто встречаются и антитела к Рм/Scl, Ku, U1РНП, которые более характерны для перекрестных с ССД синдромов.

Частота выявления специфичных для ССД аутоАТ, по данным разных авторов, варьирует, что объясняется различием методов определения аутоАТ и особенностями разнородных групп обследованных (табл. 3). R. Mierau и соавт. [12], обследовавшие 863 больных ССД, показали, что сочетания у одного больного разных специфичных антиядерных аутоАТ были скорее исключением из правила и выявлялись примерно в 1% случаев. Так, были отмечены сочетания АЦА с АТА (n=1), АТА и антител к Ku (n=1) и Рм-Scl (n=1), антител к U1РНП с АЦА (n=1) и АТА (n=2) или РНКП (n=1), а также четыре случая сочетания АТА и антител к Ku.

Известно также, что небольшая часть больных (6–10%) ССД могут быть негативными по аутоАТ. Нужно иметь в виду, что «серонегативность» применительно к ССД является условной и напрямую зависит от методов определения антител. Так, при одновременном использовании нескольких современных чувствительных методов определения аутоАТ у больных ССД с использованием широкой панели аутоантигенов M. Hudson и соавт. [28] обнаружили только 1,7% сывороток из 874, в которых аутоАТ не были обнаружены ни одним из методов. Авторы также отметили, что негативность по аутоАТ при ССД ассоциировалась с более мягким течением и более благоприятным прогнозом болезни. В другом исследовании среди 3000 сы-



Типы ядерного свечения при определении склеродермических антител методом НИФ-Нер-2: а – центромерное (АЦА); б – мелкое крапчатое (сетчатое; АТА); в – нуклеолярное (антитела к РНК-полимеразам I, II, III, U3-РНП, То/Th, РМ/Scl)

Таблица 2 Клиническая информативность методов определения склеродермических антител

АутоАТ	Клинико-лабораторные ассоциации	Метод определения	Показатели клинической информативности лабораторного теста				
			ДЧ, %	ДС, %	ОППР	ОПОР	
АЦА [19, 21, 23]	Диагностический критерий ССД	НРИФ	19,0–33,0	90,0–99,9	2,3–32,7	0,7–0,8	
		МИА*	29,5–30,5	96,0–97,3	7,6–10,9	0,7	
	CREST-синдром	НРИФ	60,0–65,0	83,0–99,9	3,5–650,0	0,2–0,5	
		НРИФ	44,0	79,0–93,0	2,1–6,1	0,6–0,7	
	Отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза	ИФА	48,0	89,0	4,4	0,6	
НРИФ		12,0	71,0	0,41	1,2		
АТА [19, 21, 23]	Диагностический критерий ССД	ДИД	20,0–28,0	99,0–100,0	10,0–83,0	0,7–1,5	
		ИБ	40,0–41,0	99,0–99,4	40,0–68,0	0,6	
		ИФА	43,0	90,0–100,0	4,3–55,0	0,6	
		МИА*	20,0	99,3	28,6	0,8	
	Диффузное поражение кожи	ДИД	37,0–40,0	82,0–85,0	2,0–2,7	0,7–0,8	
		ИФА	25,0–80,0	85,0–100,0	3,1–16,0	0,2–0,8	
		ИП	43,0	76,0	1,8	0,8	
		ИБ	46,0–58,0	81,0	2,4–3,1	0,5–0,7	
	Рентгенологические признаки легочного фиброза	ДИД	45,0	81,0	2,3	0,7	
		ИП/ИФА/ИБ	43,0	83,0	2,5	0,7	
		Антинуклеоларные антитела:					
		АРНКП III [19, 21, 23, 24]	Диагностический критерий ССД, тяжелое диффузное поражение кожи, склеродермический почечный криз	ИП/ИБ	38,0	94,0	6,0
ИФА	11,0–16,0			97,6–99,5	6,7–22,0	0,9–1,0	
МИА*	5,7			99,3	8,1	0,9	
антитела к Th/To [21, 23]	Лимитированное поражение кожи, интерстициальное поражение легких, ЛАГ	МИА*	3,3	98,7	2,5	0,8	
		антитела к U3-RNP (фибриллярину) [19, 21, 23, 24]					
антитела к U3-RNP (фибриллярину) [19, 21, 23, 24]	Диффузное поражение кожи, ЛАГ, миозит, поражение сердца	ИП/ИБ	12,0	97,0	4,0	0,9	
		ИФА	22,0	92,6	3,0	0,8	
		МИА*	5,2	100,0	5,20	0,9	
		ДИД	50,0	98,0	31,0	0,5	
антитела к РМ/Scl [19, 21, 23, 24]	Лимитированное поражение кожи, миозит, перекрестный синдром ССД/ПМ	ИФА	8,0	98,8	6,7	0,9	
		МИА*	6,7–10,9	93,3–98,0	1,6–3,4	1,0	
Антитела к Ку [21, 23]	Перекрестные синдромы ССД/ПМ и ССД/ПМ/СКВ, миозит, артрит	МИА*	4,7	96,0	1,2	1,0	

**Примечание.** ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов, ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов теста. Наиболее полезными для диагностики являются лабораторные тесты с ОППР>5 и ОПОР<0,2; полезными – с ОППР>2 и <5, ОПОР>0,2 и <0,5; не имеющими пользы – с ОППР<2 и ОПОР>0,5. \* – МИА с использованием планарных микрочипов на основе линейного иммуноблота, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

вороток от больных ССД негативными по специфичным аутоАТ оказалось 6,4% [29]. Среди серонегативных больных доля мужчин была больше, выраженность всех сосудистых проявлений – меньше, но у них чаще встречалось поражение нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

Недавно было подтверждено, что наблюдаемая при использовании наиболее широко распространенных коммерческих тест-систем «негативность» по ССД-специфич-

ным аутоАТ у больных ССД, по-видимому, является ложной, так как при специальном обследовании у них обнаруживаются аутоАТ к антигенам комплекса Th/To [30]. Авторы показали, что основной мишенью для Th/To-аутоАТ является рибонуклеазный Р протеин субъединицы р25 (Ribonuclease P protein subunit p25, Rpp25) – основной ауто-антигенный компонент комплекса Th/To. Поэтому в случаях «негативности» по «классическим» аутоАТ следует иметь в виду высокую вероятность циркуляции антител к Rpp25.

Имеются отдельные сообщения о том, что аутоАТ могут исчезать в течение болезни, что также предполагает ее более доброкачественное течение [31], в том числе на фоне успешного лечения [32].

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что специфичные для ССД аутоАТ относятся к предикторам течения болезни и исхода. Хорошо изучена четкая ассоциация между типом аутоАТ, характером органических осложнений и выживаемостью [6, 31, 33–38]. АутоАТ являются более строгими предикторами исхода и выраженности висцеритов, чем выраженность кожного поражения (в контексте диффузной и лимитированной форм болезни) [39]. Эти четкие ассоциации делают тестирование на аутоАТ для диагностики, оценки течения и прогноза незаменимым в современной курации больных ССД.

Таблица 3 Частота выявления аутоАТ у больных ССД (по [12])

Вид аутоАТ	Число больных, n (%)
Позитивность по антиядерным АТ	813 (94,2)
АТ, высокоспецифичные для ССД и/или перекрестных с ССД синдромах	704 (81,6)
АЦА	310 (35,9)
АТА	260 (30,1)
анти-PM-Scl	42 (4,9)
анти-U1-RNP	41 (4,8)
анти-РНКП III (RNA-polymerase III)	33 (3,8)
антифибриллярные	12 (1,4)
анти-To	2 (0,2)
анти-Ku	10 (1,2)
анти-Jo/Pl-7/0J	4 (0,5)

## II. Характеристика основных специфичных для системной склеродермии аутоантител

**Антицентромерные антитела** были описаны более 30 лет назад [40]. Аутоантигенами-мишенями являются 6 центромерных нуклеопротеинов (обозначаемых буквами от А до F), из которых пептид В (CENR-B) — ДНК-связывающий белок молекулярной массой 80 кДа — относится к основным аутоантигенам, реагирующим практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками [41]. В среднем частота выявления АЦА у больных ССД составляет 16–39% и варьирует в разных этнических группах. Примерно 30% европеоидов позитивны по АЦА, в то время как среди афроамериканцев и тайваньцев эта частота ниже [42, 43]. У заболевших ССД в детском возрасте частота АЦА значительно ниже (8%), чем у заболевших в подростковом возрасте и у взрослых [44]. При других системных РЗ эти аутоАТ практически не встречаются, за исключением болезни Шегрена (БШ). АЦА также выявляются при первичном билиарном циррозе и — редко — у здоровых пожилых людей [45, 46]. В реакции НИФ (на Her-2) эти аутоАТ имеют типичное свечение в виде четко очерченных точечных крапинок, равномерно распределенных в ядре (см. рисунок, а). Диагностическая специфичность АЦА составляет 97–99% [23, 47]. У лиц, позитивных по АЦА, болезнь имеет определенные особенности, позволяющие говорить об особом клинико-иммунологическом субтипе ССД. Характерен дебют заболевания с синдрома Рейно. Между появлением синдрома Рейно и возникновением других проявлений болезни проходит от 3 до 9–10 лет. Первым не-Рейно симптомом часто бывает отек кистей. Впоследствии формируется лимитированная форма болезни с ограниченным поражением кожи кистей, стоп и лица. Практически не развиваются склеродермический почечный криз (СПК) или интерстициальное поражение легких (ИПЛ), поэтому АЦА рассматриваются как «протективные» для прогрессирующего легочного фиброза и острой склеродермической почки. Типично развитие дигитальных ишемических язв, частота развития которых колеблется от 40–60% у европеоидов и африканцев и только в 11–17% случаев осложняет течение болезни у японцев. Этот вариант ССД отличается длительным и относительно благоприятным течением. На поздних стадиях болезни примерно в 10% случаев диагностируется ЛАГ, которая и является основной причиной смерти при этом субтипе болезни.

Отмечена ассоциация между наличием АЦА и носительством человеческих лейкоцитарных антигенов — HLA (human leukocyte antigen) -DR1, -DR4, -DR8, -DR11 и -DQ7 (DQB1\*0301) [48, 49]. Недавно был определен новый генетический маркер, не связанный с HLA, в полиморфизмах фактора некроза опухоли (ФНО), а именно — аллели ФНО-863А и ФНО-1031С [50]. Эти данные указывают на иммуногенетическую обусловленность антительного ответа или клинического субтипа ССД [50].

**Антитопоизомеразные аутоантитела.** Существует ряд гипотез относительно аутоантигенов, являющихся мишенью для образования аутоАТ и объясняющих возможную патогенетическую роль специфичных для ССД аутоАТ. В качестве возможного аутоантигена рассматривается топоизомераза 1 [51]. Этот внутриядерный фермент высвобождается в процессе клеточного апоптоза и обладает способностью связываться с поверхностью фибробластов. Топоизомераза 1 на поверхности фибробластов мо-

жет быть обнаружена по реагированию с антителами из сывороток больных ССД. В условиях *in vitro* комплекс топоизомеразы 1 с соответствующим антителом, связанный с поверхностью фибробласта, стимулирует адгезию и активацию культивируемых совместно моноцитов. Полагают, что активированные мононуклеары выделяют цитокины, которые, в свою очередь, локально стимулируют фибробласты к секреции профиброзных медиаторов [52]. Подтверждением этой теории служит взаимосвязь (в 100% случаев) АТА с аутоАТ к фибробластам при ССД.

При НИФ (на Her-2) АТА обычно дают крапчатый тип свечения в высоких титрах — более чем 1/320 (см. рисунок, б). ДС АТА для ССД высока (97–100%) при сравнении со здоровым контролем и с пациентами с другими системными воспалительными РЗ при использовании метода ДИД [53]. Специфичность зависит от метода и снижается при использовании ИФА. В среднем частота выявления антител составляет 10–40% и зависит от географического региона и расы [19, 34, 39]. Так, во Франции АТА при ССД выявляют у 35% больных, в Японии — у 27%, в США среди белых — у 20% и среди афроамериканцев — в 11% случаев [43, 54, 55]. В другом исследовании получены сходные данные. Так, во Франции частота выявления АТА была достоверно выше, а АРНКП III — ниже, чем в США [56]. В Японии 31% больных, позитивных по АТА, имеют лимитированную форму болезни [34]. В США 18% больных с лимитированной формой позитивны по АТА [33]. В более поздней работе было показано, что в США у 65% АТА-позитивных больных встречается диффузная форма, что достоверно выше, чем у АТА-позитивных больных из Франции (38%) [56].

АТА ассоциируются с HLA-DRB1, -DQB1 и -DPB1 [57, 58]. Среди этих антигенов носительство HLA-DRB1\*1104 характерно для всех этнических групп (включая японскую) и встречается у 65% АТА-позитивных больных и только у 8% АТА-негативных. Носительство HLA-DRB1\*1101 чаще встречалось у белых и афроамериканцев и HLA-DRB1\*1502 — у испанцев [6, 59]. АТА встречаются при разных клинических формах ССД, но преимущественно — при диффузной. Примерно 60% больных с диффузной формой болезни АТА-позитивны. Носительство АТА ассоциируется с быстро прогрессирующим течением, развитием распространенного кожного и тяжелого легочного фиброза, рано возникающими дигитальными язвами, высокой летальностью [33, 35, 60]. Склеродермическое поражение кожи у носителей АТА выражено в меньшей степени и протекает медленнее, чем у больных, позитивных по АРНКП III. Позитивность по АТА рассматривается как предиктор развития легочного фиброза и дигитальных язв [35, 39]. Показано, что развитие и прогрессирование ИПЛ характерно практически для всех АТА-позитивных больных ССД, при этом более высокий уровень этих аутоАТ ассоциируется с более тяжелым течением болезни [61]. АТА позитивно коррелируют с кожным счетом и считаются предиктором плохого прогноза при ИПЛ: пациенты с выраженным прогрессирующим легочным фиброзом погибают в среднем через 10 лет от начала процесса в легких.

При персистенции АТА клинические проявления кожного синдрома и ИПЛ были более выражены, чем у больных с исчезновением этих аутоАТ на фоне лечения [31]. Описан случай снижения уровня АТА и их исчезновения на фоне успешного лечения глюкокортикоидами кожного синдрома при ССД, что послужило основанием для

отмены препарата. Однако через 10 мес после отмены терапии АТА появились вновь в высоких титрах параллельно с ухудшением кожного процесса. Этот случай указывает на возможную патогенетическую роль АТА в развитии как болезни, так и ее обострений [62]. Замечено, что пациенты, у которых АТА со временем исчезают, имеют более мягкое течение болезни и лучшую выживаемость [31]. Однако предположение о возможности использовать уровень АТА для оценки тяжести, активности и прогноза ССД в более поздних работах не получило развития и подтверждения.

С использованием самой большой в мире базы данных, включившей около 8 тыс. больных ССД из Европы, была подтверждена уже известная ассоциация определенных аутоАТ с основными клиническими формами болезни и клиническим риском развития определенных органных проявлений [39]. Так, частота выявления основных аутоАТ у больных с диффузной и лимитированной формами болезни существенно различалась. При этом АТА достоверно чаще обнаруживали при диффузной форме болезни по сравнению с лимитированной (61 и 23% соответственно;  $p=0,001$ ). Напротив, АЦА выявлялись у 46,7% больных с лимитированной и только у 6% — с диффузной формой ССД ( $p<0,001$ ). При этом АНФ-позитивность выявлялась с высокой частотой при всех формах болезни. Так, при диффузной форме она составила 92%, при лимитированной — 91%, при других формах — 89%. АТА-позитивные больные с диффузной формой и быстро прогрессирующим кожным синдромом имеют высокий риск развития фатальных осложнений — СПК и поражения сердца. Напротив, АТА-позитивные больные с лимитированной формой и медленным прогрессированием кожного синдрома имеют лучший прогноз и сниженный риск развития СПК и других органных проявлений.

В целом субтип ССД с позитивностью по АТА отличается от других вариантов болезни плохим прогнозом и самой высокой летальностью [21, 63].

**Антитела к РНК-полимеразе III** высокоспецифичны для ССД — 98–100% [27, 64, 65]. У пациентов с АРНКП III одновременно могут обнаруживаться и менее специфичные АРНКП I и II (которые иногда встречаются при СКВ или перекрестных синдромах). Частота выявления АРНКП колеблется в широких пределах и в среднем составляет 4–6% [66]. Она высока у европеоидов в США и Великобритании (20–25%) и низка во Франции (5%) [67]. В большой японской когорте АРНКП III при ССД выявлялись методом ИФА в 10,7% случаев, при других РЗ — в 1,2% и не выявлялись у здоровых [68]. Эти аутоАТ редко находят у заболевших в детском возрасте (4%). Метаанализ 30 публикаций, включивший более 8,4 тыс. больных ССД из разных центров, выявил колебания по частоте от 0 до 41%. Частота обнаружения АРНКП III зависела от географических факторов. Вероятно, появление этих аутоАТ определяется как генетической предрасположенностью, так и влиянием окружающей среды [67]. Наличие этих аутоАТ ассоциируется с носительством HLA-DRB1\*0301.

Этот тип аутоАТ ассоциируется с дебютом в пожилом возрасте, диффузной формой болезни, при которой позитивность по АРНКП III достигает 70–100%, быстро прогрессирующим течением и чаще встречается у мужчин [7, 19]. АРНКП III являются предиктором острого СПК, который развивается в течение 1 года от начала поражения

кожи у 26–43% больных [7, 27, 58]. Клиническая картина ССД у носителей АРНКП III отличается быстрым прогрессированием тяжелого упорного кожного синдрома с формированием контрактур, однако выраженное поражение паренхимы легких развивается нечасто. Не свойственны также ишемические периферические нарушения (дигитальные язвы). При отсутствии поражения почек прогноз при этой форме болезни лучше, чем у носителей АТА. Напротив, сочетание диффузного кожного синдрома и СПК делает курацию этих больных очень затруднительной. Эти антитела ассоциируются с выявлением HLA-DRB1\*0301. Десятилетняя выживаемость составляет около 70% [35].

В последние годы появились убедительные данные о том, что позитивность по АРНКП III ассоциируется с повышенной частотой злокачественных новообразований [66, 69, 70]. Как известно, ССД ассоциируется с повышенным риском развития рака по сравнению с популяцией. По данным разных авторов, чаще встречаются солидные раки (легкого, молочной железы, органов желудочно-кишечного и урогенитального тракта, кожи), реже — онкогематология. В одном из метаанализов, посвященном этому вопросу и включившем 7 публикаций (7183 человека), проанализирована стандартизованная частота возникновения (standardized incidence rate, SIR), отражающая отношение наблюдаемой частоты рака к ожидаемой. Оказалось, что у больных ССД повышен риск развития злокачественных опухолей легких, неходжкинских лимфом, гематологических раков и рака молочной железы, для которых SIR составила 3,14 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,02–4,89], 2,68 (95% ДИ 1,58–4,56), 2,57 (95% ДИ 1,79–3,68) и 1,09 (95% ДИ 0,86–1,38) соответственно [71]. В других метаанализах подтверждаются данные о повышенном риске развития при ССД рака легкого, печени, системы кроветворения, мочевого пузыря, неходжкинских лимфом и лейкоемии и подчеркивается, что у мужчин этот риск выше, чем у женщин [72, 73]. Злокачественные новообразования у больных ССД развиваются в разные сроки — как до, так и после дебюта ССД. Дальнейшие специальные исследования показали, что при ССД у больных раком чаще выявляются АРНКП III. Так, при обследовании более чем 2000 больных ССД частота рака у пациентов с АРНКП III составила 14,2%, в то время как у остальных — 7,1% [70]. У носителей АРНКП III риск возникновения рака повышен в 2 раза по сравнению с носителями других аутоАТ (относительный риск 2,55). При этом рак у носителей АРНКП III развивается в хронологической связи с началом ССД и чаще диагностируется в ранней стадии — в первые 36 мес болезни, а риск развития раннего рака повышается в 6 раз [70]. При позитивности по АРНКП III чаще развивается рак молочной железы, а в ткани опухоли была выявлена усиленная экспрессия нуклеолярной РНК протеиназы [69]. Известны другие примеры выявления активированной РНК протеиназы — при карциноме легких, раке молочной железы и фибробластах, зараженных полиомавирусом. На основании этих ассоциаций было высказано предположение, что субтип больных ССД с раком молочной железы может представлять модель развития паранеопластического аутоиммунитета [69, 70]. Сформулирована гипотеза, согласно которой аутоАТ к опухоли-ассоциированному антигену (мутантная РНК протеиназа III в опухолевой клетке) возникают как противоопухолевый иммунитет и, таким образом, инициируют иммунный ответ к специфическим ми-

шениям в здоровых тканях, способствуя тканевому повреждению. Таким образом, перекрестные иммунные реакции могут возникнуть и быть направленными на аутоантиген, который экспрессируется как мутировавшими клетками опухоли, так и таргетными тканями у лиц с генетической предрасположенностью и, возможно, на фоне влияния особых факторов внешней среды. Согласно этой гипотезе, связывающей онкогенез и аутоиммунитет, субтип больных ССД с раком молочной железы и карциномами легких может представлять собой модель развития паранеопластического иммунитета, т. е. рассматривается как последствие определенного рака, а не этиологически самостоятельное заболевание [74, 75].

**Антитела к Th/To** встречаются всего у 2–5% больных ССД, но высоко специфичны для ССД (до 99%) и ассоциируются с HLA-DRB1\*11. Чаще встречаются у европеоидов и в 80% случаев ассоциируются с лимитированной формой болезни. В отличие от больных с лимитированной формой, позитивных по АЦА, носители антител к Th/To имеют более короткий интервал между началом синдрома Рейно и развитием отека кистей, но развитие дигитальных язв или гангрены не характерно. В то же время у пациентов с этими аутоАТ могут довольно рано развиваться все тяжелые поражения внутренних органов, характерные для болезни, — ЛАГ, ИПЛ или СПК, — поэтому прогноз у них хуже, чем у больных с лимитированной формой без аутоАТ к Th/To. ЛАГ развивается у значительной части больных — в 28–32% случаев [76]. Очень редко эти аутоАТ могут встречаться при РА, СКВ, БШ, ПМ [30].

**Антитела к UI РНП** при НИФ дают чистый крапчатый тип свечения в высоких титрах, выявляются преимущественно у африканцев, афроамериканцев и лиц восточных национальностей. Больные с антителами к UI РНП часто бывают позитивны и по антителам к Ro/SSA, La/SSB и Sp-антигену [77]. Присутствие антител к UI РНП ассоциируется с чертами СКВ, РА, миозита, и многие больные удовлетворяют критериям смешанного заболевания соединительной ткани [78]. Заболевание начинается в более молодом возрасте, часто подостро, с признаками воспалительной артропатии и миопатии. Синдром Рейно и отек кистей возникают на ранней стадии болезни. Со временем болезнь эволюционирует в типичную ССД, преимущественно лимитированную форму. Поражение внутренних органов менее характерно, чем для других субтипов ССД, однако поражение легких — как ЛАГ, так и ИПЛ — может иметь тяжелое течение. Основная причина смерти больных — ЛАГ.

**Антитела к U3РНП (анти-U3РНП)** впервые описаны в 1985 г. [79]. Аутоантиген, к которому они вырабатываются, — белок фибрилларин с молекулярной массой 34 кДа. Он представляет собой один из основных компонентов нуклеолярного U3-рибонуклеопротеинового комплекса [80]. При использовании РИФ эти аутоАТ имеют нуклеолярный тип свечения, у больных ССД встречаются в 4–10% случаев [7, 81, 82]. Антифибриллиариновые аутоАТ высокоспецифичны для ССД, хотя описаны и у больных СКВ [83]. В США они чаще встречаются у больных-афроамериканцев, чем у европеоидов [7]. У больных ССД, позитивных по анти-U3РНП и принадлежащих к разным этническим группам, имеются определенные клинические различия. По сравнению с японцами у афроамериканцев и европеоидов наличие этих аутоАТ чаще ассоциируется с поражением внутренних органов (ИПЛ, ЛАГ, СПК), и прогноз у этих больных хуже [7, 34, 37]. Анти-U3РНП ассоцииру-

ются с диффузной формой болезни и периферической васкулопатией, включая дигитальную гангрену, а также с поражением мышц. Около 25–33% больных с этими аутоАТ имеют проксимальную мышечную слабость в сочетании как минимум с одним из нижеперечисленных признаков: повышение уровня креатининфосфокиназы, миопатические изменения на электромиограмме и в биоптатах мышц [81, 82]. У больных с анти-U3РНП часто развиваются все характерные для ССД висцериты, включая поражение почек и желудочно-кишечного тракта с псевдообструкцией и мальабсорбцией, а также ЛАГ. Необычное сочетание ЛАГ и СПК встречается только у больных с позитивностью по анти-U3РНП.

**Антитела к PM/Sci** (около 2% больных) имеют гомогенный нуклеолярный тип свечения, редко обнаруживаются у некавказоидов. Позитивные больные часто имеют в клинической картине воспалительную миопатию на фоне классических проявлений синдрома Рейно и поражения кожи, типичного для лимитированной формы ССД. Около 1/4 больных ССД и миозитом позитивны по этим аутоАТ. Миозит обычно протекает относительно мягко, хорошо отвечая на терапию средними дозами глюкокортикоидов. Тяжелое поражение внутренних органов не характерно, поэтому прогноз благоприятный. [84].

**Антитела к Ku (анти-Ku)** впервые были описаны 20 лет назад у больных ССД в сочетании с ПМ и позитивных по антителам к РМ/SSc [85]. В последующем эти аутоАТ изредка обнаруживались и при других системных заболеваниях соединительной ткани — у больных СКВ и у больных с такими перекрестными синдромами, как СКВ/ПМ или СКВ/ССД/ПМ [86]. В группе из 14 больных, позитивных по анти-Ku, 85% имели черты ССД [87]. Более поздние исследования подтвердили ассоциацию анти-Ku с поражением мышц при ССД [88].

Обобщая изложенные данные, можно заключить, что каждое из аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Наиболее изученные клинико-иммунологические субтипы суммированы в табл. 4. Очевидно, что определение специфичных для ССД аутоАТ очень важно для оценки риска развития органных проявлений и прогноза. При изучении исходов ССД было показано, что летальность от всех причин за 15 лет различалась у больных с разными типами аутоАТ. Так, у носителей АТА она составила 57%, АЦА — 78%, анти-UIРНП — 78% и АРНКП III — 93% [21].

При клинической трактовке показателей нужно учитывать, что все аутоАТ не имеют стопроцентной чувствительности или специфичности в отношении органных патологий. Поэтому необходимо динамическое наблюдение для выявления поражения внутренних органов, несмотря на наличие «протективных» в отношении прогноза аутоАТ. Определение аутоАТ имеет в основном качественное значение, поэтому количественное измерение не имеет клинического применения, так как повторное определение аутоАТ малоинформативно.

Насколько клинические различия между подгруппами отражают патогенетические различия иммунной дисрегуляции, остается пока неясным. О связи склеродермических аутоАТ с патогенезом свидетельствует тот факт, что их циркуляция в крови ассоциируется с изменениями уровней циркулирующих в плазме цитокинов. Оказалось, что

**Таблица 4** Частота выявления «склеродермических» аутоАТ и основные клинические ассоциации

Тип аутоАТ	Частота, %	Клинические ассоциации
АЦА	16–39	ЛАГ без фиброза легких, первичный билиарный цирроз, протективный для легочного фиброза и острого склеродермического криза
АТА	9–39	Чаще при диффузной форме, легочный фиброз, выраженные дигитальные язвы, высокая летальность
Анти-РНК-полимеразы	4–25	Диффузная форма, острый склеродермический криз (до 45% больных), рак
Анти-Th1To	1–7	Легочный фиброз, ЛАГ
Анти-U3RNP	1–6	Тяжелое течение болезни, вовлечение мышц, ЛАГ (плохой прогноз)
Анти-PM/Scl	1–6	Перекрестный синдром с ПМ/ДМ или с РА, легочный фиброз
Анти-Ku	1–3	Поражение мышц и суставов
Анти-U1RNP	5–35	Перекрестные синдромы

у больных с разными аутоАТ цитокиновый профиль был различным. В частности, только у больных с АТА отмечено повышение уровня интерлейкина 8 (ИЛ8), и только при позитивности по АЦА был повышен уровень ИЛ5. При этом больные обеих подгрупп имели повышение уровней интерферона  $\gamma$  и ИЛ10. Для всех больных было характерно повышение концентрации в сыворотке ФНО $\alpha$  и ИЛ6, а также уменьшение содержания ИЛ17 и ИЛ23, при этом у позитивных по АРНКП III не было дисбаланса между Th1/Th2-цитокинами, который наблюдался у позитивных по АТА и АЦА [89].

### III. Роль специфичных аутоантител в диагностике системной склеродермии

Известно, что имеется прямая связь между прогнозом и сроками установления диагноза ССД и/или выявления органических поражений. Начальные этапы болезни потенциально обратимы, поэтому ранняя стадия ССД наиболее перспективна в плане предотвращения фиброза. В то же время гетерогенность клинических форм и полиморфизм клинической картины затрудняют своевременную диагностику ССД. Например, синдром Рейно – маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, – длительно протекает изолированно, за много лет предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме. Специальные исследования показали, что наличие АНФ и специфических аутоАТ является независимым предиктором развития ССД при болезни Рейно [38]. При этом у пациентов с феноменом Рейно, имеющих ССД-специфические аутоАТ и микроангио-

патию (выявленную при капилляроскопическом исследовании), вероятность развития ССД повышалась в 60 раз. При длительном наблюдении почти у 80% таких пациентов развивалась ССД. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает развитие ССД у лиц с феноменом Рейно. Длительные проспективные наблюдения и современные диагностические возможности позволили разработать новые, более чувствительные критерии ССД [90]. Нужно подчеркнуть, что впервые в критерии диагностики ССД включены иммунологические параметры – специфические аутоАТ (табл. 5).

Важно, что специфичные для ССД аутоАТ появляются уже на самых ранних стадиях – еще до развернутой клинической картины болезни (в частности, при «изолированном» синдроме Рейно), поэтому их определение имеет диагностическое значение на всех этапах болезни, включая ранний. Подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре или в анамнезе у больного имеется феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей, даже если отечность возникает непостоянно. Такому больному необходимо определить в сыворотке крови АНФ. Феномен Рейно, отек кистей и позитивный результат теста на АНФ расцениваются как обоснование более глубокого обследования, включающего, в первую очередь, консультацию ревматолога и определение АТА (Scl-70), АЦА и АРНКП-III, а также видеокapилляроскопию ногтевого ложа (выявляющую расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров и другие типичные признаки склеродермической микроангиопатии). При обнаружении как минимум одного из этих предикто-

**Таблица 5** Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR 2013 г. [90]

Параметры (items)	Варианты признаков (subitems)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев (только больший счет)	Отек пальцев	2
	Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов	4
Дигитальная ишемия (только больший счет)	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии		2
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ и/или ИПЛ		2
Феномен Рейно		3
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

*Примечание.* ACR – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига.



ров ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливается диагноз ранней склеродермии, и он обязательно должен находиться под наблюдением ревматолога. В план ведения такого больного ревматолог включает дополнительные исследования для своевременного выявления патологии внутренних органов.

Новые критерии оказались более чувствительными на всех стадиях ССД. Наш собственный опыт применения этих критериев показал, что они позволяют выявлять ССД на более ранних стадиях болезни, чем старые критерии (табл. 6). Из табл. 6 видно, что чувствительность новых критериев оставалась на уровне 0,9 на всех, в том числе самых ранних, сроках болезни, в то время как критерии ACR 1980 г. позволяли установить диагноз ССД только половине пациентов с давностью болезни до 1 года [91]. Специфичность новых критериев в нашей когорте больных составила 100%.

Аналогичная чувствительность критериев ACR/EULAR 2013 г. отмечалась и испанскими авторами, несмотря на то что изучаемая популяция включала только пациентов с лимитированной формой заболевания ( $n=283$ ) [92]. Интересным оказался тот факт, что в представленном исследовании среди пациентов, соответствующих новым критериям, более часто наблюдалась ЛАГ ( $p=0,05$ ) и выявлялись АЦА ( $p=0,03$ ). За  $12\pm 9$  лет наблюдения в изучаемой группе умерло 63 (22%) пациента, преимущественно вследствие тяжелой ЛАГ, из них 25 не соответствовали критериям ACR 1980 г. Таким образом, новые критерии дают возможность диагностировать лимитированную ССД с маломанифестными проявлениями, которая при длительном течении может приводить к развитию ЛАГ, что позволит существенно улучшить прогноз за счет своевременного выявления повышения давления в легочной артерии при регулярном наблюдении пациентов.

#### IV. Аутоантитела к поверхностным клеточным (мембранным) и внеклеточным антигенам

Эти аутоАТ направлены против антигенов, экспрессирующихся на поверхности различных клеток, в частности, фибробластов и эндотелиальных клеток, а также против матричных металлопротеиназ (ММП), различных ростовых факторов и других внеклеточных антигенов. Предполагается, что подобные аутоАТ имеют патогенетическое значение, поскольку способны активировать сигнальные внутриклеточные пути, вовлеченные в фиброз и сосудистое повреждение при ССД. Обладая низкой специфичностью при ССД, они встречаются часто (в 20–100% случаев) и не всегда имеют определенные клинические ассоциации.

**Антитела к рецептору фактора роста тромбоцитарного происхождения.** Предполагается стимуляторный про-фиброзный эффект антител к РТФР, поскольку их связывание с лигандом приводит к активации фибробластов и последующей гиперпродукции реактивных кислородных радикалов (РКР), которые, в свою очередь, поддерживают фибробласты в состоянии активации, стимулируя пролиферацию клеток и синтез компонентов внеклеточного матрикса [93]. Авторы обнаружили антитела к РТФР у всех больных ССД, но не у здоровых лиц, больных СКВ, РА, идиопатическим легочным фиброзом и первичным феноменом Рейно. Интересно, что на фоне В-клеточной деплеции после лечения ритуксимабом в коже больных ССД подавлена фосфорилиция ТФР, что может косвенно отражать «отмену» агонистического эффекта аутоАТ к ТФР [94].

Таким образом, стимуляторным аутоАТ против РТФР может быть присуща патофизиологическая роль в стимуляции коллагенообразования, и эти антитела могут быть примером связи между иммунными нарушениями и развитием фиброза. Однако данные о высокой специфичности и ассоциации с нарушенной сигнальной активностью этих аутоАТ остаются противоречивыми и не получили подтверждения в других работах. Поэтому их роль в патогенезе ССД требует уточнения. Следует добавить, что в более поздних работах на больших группах больных частота выявления аутоАТ к ТФР оказалась невысокой и составляет около 6% [95–97].

**Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ)** обнаруживаются у 25–85% больных ССД, но они выявляются и при других РЗ. Известно, что при ССД циркуляция АЭАТ ассоциируется с выраженными сосудистыми нарушениями – тяжелым синдромом Рейно, дигитальными рубчиками и язвами, легочной гипертензией, а также с легочным фиброзом. Высокие титры АЭАТ ассоциировались с тяжелой микроангиопатией по данным капилляроскопии [98–101]. Полагают, что после связывания аутоАТ с поверхностью эндотелия начинаются процессы активации микрососудистых эндотелиальных клеток и, возможно, развитие антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [102]. Под действием АЭАТ на поверхности эндотелиальных клеток усиливается экспрессия молекул адгезии (ICAM1, VCAM1, E-селектина), а в результате активации повышается продукция ИЛ1 [103]. Эти изменения способствуют инфильтрации мононуклеарными клетками в участках тканевого повреждения, а также индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток. Вероятно, именно развитие апоптоза эндотелиальных клеток и приводит к запуску фиброзирующего процесса, характерного для ССД. Так, сыворотка больных ССД, содержащая АЭАТ, при добавлении в культуру эндотелиальных клеток стимулирует их апоптоз, а супернатант культуры увеличивает продолжительность жизни фибробластов и индуцирует миофибробластную дифференцировку, а также продукцию коллагена [104]. Антиген, к которому синтезируются АЭАТ, до сих пор не определен. Полагают, что молекулярной мишенью (аутоантигеном) для АЭАТ на эндотелиальных клетках является топоизомераза 1, возможно с экспрессией неоэпитопов. Известно также, что центромерный антиген В может экспрессироваться на клеточной поверхности, что делает реальной антитело-опосредованную индукцию апоптоза. Показано связывание АЭАТ с ядерным центромерным протеином В (CENTR-B) [105]. В связи с этим интересно отметить, что S.S. Ahmed и соавт. [106] обнаружили два различных субтипа АЭАТ у больных ССД, позитивных по АТА и АЦА. В экспериментах этих авторов сыворотка больных ССД, содержащая АЭАТ, индуцирует экспрессию генов апоптоза в дермальных эндотелиальных клетках (с соответствующим повы-

**Таблица 6** Частота выявления ССД в разные сроки болезни с применением двух вариантов критериев

Давность ССД	Критерии ACR/EULAR 2013 г.	Критерии ACR 1980 г.	P
От 6 мес до 1 года ( $n=29$ )	26/89,7%	16/55%	0,033
От 6 мес до 3 лет ( $n=92$ )	80/87%	56/61%	0,0001
> 3 лет( $n=210$ )	193/92%	160/76%	0,0000

шением активности каспазы 3) и реэкспрессию фибриллина 1 на эндотелиальных клетках.

Нельзя исключить, что образование АЭАТ может быть эпифеноменом, следующим за клеточной смертью. В то же время возможное патогенетическое значение АЭАТ подтверждается новыми данными. Так, недавно показано, что иммуноглобулины (IgG) больных ССД и СКВ с ЛАГ и позитивных по АЭАТ (в отличие от негативных больных и здоровых лиц) при добавлении в культуру umbilical-клеточные эндотелиальные клетки человека вызывали повышение экспрессии на поверхности этих клеток молекул адгезии (ICAM1 и VCAM1) и E-селектина, а также повышение синтеза ИЛ6, ИЛ8 и СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2). Это означает, что, перестраивая эндотелиальные клетки на проадгезивное и провоспалительное состояние IgG, АЭАТ могут играть патогенетическую роль, индуцируя воспалительные повреждения эндотелия – ключевой момент в инициации и прогрессировании ЛАГ [107]. С этими результатами согласуются данные S.I. Wolf и соавт. [108], показавших, что у больных диффузной ССД в 32% случаев и лимитированной ССД в 39% выявляются аутоАТ к ICAM-1. Добавление очищенных аутоАТ к ICAM1 в культуру umbilical-клеточных эндотелиальных клеток стимулировало повышение образования РКР (в 2,5 раза) и значительное усиление экспрессии ICAM1. Авторы полагают, что АЭАТ от больных ССД вызывают провоспалительную активацию эндотелиальных клеток и не только являются маркером болезни, но и участвуют в ее прогрессировании. Они постулируют, что одним из специфических эндотелиальных поверхностных аутоантигенов являются ICAM1.

**Антитела к фибробластам** (АФА) обнаруживаются у 26–58% больных ССД. Наличие АФА при ССД строго ассоциируется с позитивностью по АТА и легочным фиброзом. Связывание АФА с поверхностью фибробластов стимулирует в них усиленную продукцию профиброзных и проангиогенных хемокинов, что может прямо или косвенно влиять на процесс фиброобразования [109]. Взаимодействуя *in vitro* с поверхностными молекулами фибробластов, АФА стимулируют продукцию ИЛ1 и ИЛ6, т. е. фибробласты приобретают провоспалительный фенотип [110]. Было показано, что аутоантигеном-мишенью для АФА является альфа-энолаза [111]. Связывание АФА с фибробластами может также стимулировать выработку металлопротеиназ и деградацию матрикса, потенцируя тканевое воспаление [112]. Известно также, что дермальные фибробласты больных ССД в культуре выделяют повышенные количества эндотелина 1 по сравнению со здоровыми, что может иметь значение для развития синдрома Рейно или ЛАГ [113].

Недавно в сыворотках больных ССД обнаружили функционально активные агонистические **аутоантитела к рецептору I типа ангиотензина II** (angiotensin II receptor type 1 – R1AII) и **рецептору типа А эндотелина** (РТАЭ) [114]. Полагают, что они индуцируют профиброзный ответ фибробластов [114]. Эти аутоАТ также коррелировали с сосудистыми проявлениями и плохим прогнозом болезни. Дальнейшее изучение показало, что R1AII и РТАЭ экспрессируются на поверхности периферических мононуклеаров человека (моноцитов, Т- и В-клеток), однако их экспрессия была снижена у больных ССД по сравнению со здоровыми людьми и снижалась на протяжении болезни. Фракция IgG от больных ССД, позитивная по обоим аутоАТ, стимулировала периферические мононуклеары к более выраженному

синтезу ИЛ8 и CCL18 по сравнению со здоровым контролем. Эти эффекты существенно подавлялись при использовании селективных антагонистов R1AII и РТАЭ. Индукция ИЛ8 при ССД была более выраженной на ранней стадии болезни, а высокие концентрации CCL18 ассоциировались с легочным фиброзом и сосудистыми осложнениями [115]. Авторы полагают, что снижение экспрессии этих белков на мононуклеарах при ССД, профиброзный и провоспалительный эффект аутоантител к этим рецепторам и ассоциация этих изменений с клиническими проявлениями свидетельствуют об их участии в антитело-индуцированной активации, опосредованной через R1AII и РТАЭ, иммунных клеток, которая может быть одним из механизмов патогенеза ССД. АутоАТ, направленные против R1AII и РТАЭ, ассоциируются с ведущими чертами ССД – васкулопатией, воспалительными и фиброзными нарушениями, что позволяет думать об их участии в патогенезе болезни. Фракция IgG от больных ССД, позитивных по R1AII и РТАЭ, *in vitro* активировала эндотелиальные клетки человека (микрососудистого происхождения), в результате чего повышались уровни провоспалительного ИЛ8 и VCAM1. Более того, активация клеток эндотелия сопровождалась усилением миграции нейтрофилов через эндотелиальный слой и активацией РКР. В то же время у эндотелиальных клеток снижалась способность к заживлению ран. Фракция IgG от больных ССД стимулировала фибробласты (как здоровых, так и больных) к выработке коллагена I типа. Все обнаруженные эффекты отсутствовали при применении IgG здоровых доноров [116]. Результаты этих работ представляют интерес как для обоснования патогенетической роли аутоАТ к R1AII и РТАЭ при ССД, так и для выбора новой мишени терапевтического воздействия.

АутоАТ к внеклеточным антигенам также могут участвовать в развитии ССД. Обсуждается, в частности, патогенетическое значение антител к фибриллину 1 и ММП. Воздействие антител к фибриллину 1 на фибробласты *in vitro* приводит к активации клеток через путь, зависимый от трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ; Smad3), и приобретению ими профиброзного «склеродермического» фенотипа, увеличивая продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Больные ССД также имеют повышенные уровни антител к ММП1 и ММП3 – ферментам, участвующим в деградации межклеточного матрикса [117]. Подавляя активность ММП, они способствуют избыточному фиброобразованию. Уровни антител ММП в крови больных ССД коррелируют с тяжестью кожного и висцерального фиброза.

К неспецифическим для ССД, но, по-видимому, участвующим в генезе склеродермической васкулопатии, относят антитела к фосфолипидам, к тканевому активатору плазминогена и др. Фосфатидилсерин-зависимые антитела к тромбину (из группы АФА) активируют тромбоциты, их уровень в крови коррелирует с молекулярными маркерами активации тромбоцитов. Клинически циркуляция антител к фосфолипидам ассоциируется с артериальными тромбозами и периферическими трофическими нарушениями при ССД. Частота и клинические корреляции антифосфолипидных аутоАТ были изучены у 940 больных ССД. У 24% из них был обнаружен один или более типов антифосфолипидных аутоАТ. IgG антитела к кардиолипину (АКЛ) ассоциировались с ЛАГ, особенно при высоких титрах, а также с ИПЛ, в том числе осложненной легочной гипертензией и дигитальными язвами. По-видимому, нару-

шение функции эндотелия и тромбозы мелких сосудов могут иметь значение в патогенезе болезни [118].

Клиническое значение неантиядерных аутоАТ, таких как АКЛ, антитела к ТФР, АЭАТ и др., требует дальнейшего изучения.

В последние годы продолжают изучаться многочисленные новые мишени для аутоАТ, как ядерные, так и неядерные [119]. Так, у небольшого числа больных ССД, в частности у японцев и в американской популяции, обнаружены антитела к RuvBL1/2, которые ассоциировались с умеренно повышенными титрами в РНИФ и имели крапчатый тип свечения [120]. Поиски аутоантигена с помощью очистки, масс-спектрометрии и дальнейшей оценки с помощью иммуноблота привели к идентификации комплекса, включающего два компонента – RuvBL1 (pontin) и RuvBL2 (gerpin). Эти устойчивые эукариотические белки участвуют во многих клеточных процессах, включая транскрипцию, восстановление ДНК и образование мелких нуклеолярных РНП. Частота выявления составила 1–2%. Преобладали мужчины и больные с диффузной формой болезни; у половины больных, позитивных по этим аутоАТ, имелся перекрестный синдром с ПМ [119]. В исследовании Y. Natsuguchi и соавт. [121] у больных с ССД описана ассоциация ЛАГ с антицентриолярными аутоАТ, и авторы предполагают использовать этот тип аутоАТ для идентификации более однородной группы больных ССД и оценки прогноза. Как патогенетические детерминанты ССД и маркеры прогрессирования рассматриваются аутоАТ к рецепторам эстрогенов  $\alpha$  [122]. Примеры поиска новых аутоАТ могут составить предмет отдельного обзора литературы, они отражают активный процесс изучения патогенеза ССД и попыток подойти к созданию новых вариантов таргетной терапии при этом тяжелом страдании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343–487 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343–487].
2. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557–67. doi: 10.1172/JCI31139
3. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1:i52–56. doi: 10.1136/ard.2009.117119
4. Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, et al. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:641–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.016
5. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42–54. doi: 10.1038/nrrheum.2011.149
6. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:723–32. doi: 10.1097/01.bor.0000144760.37777.f
7. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35–42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
8. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):580–91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9
9. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:276–81. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.016
10. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10):624–30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013
11. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol*. 1989;44:93. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
12. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495
13. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:315179. doi: 10.1155/2014/315179. Epub 2014 Apr 27.
14. Gabrieli A, Svegilati S, Moroncini G. Pathogenic autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:640–5. doi: 10.1016/j.coi.2007.11.004
15. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. P. 1590–624.
16. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. Autoantibodies. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007.
17. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5–9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and perspectives of the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;(5):5–9 (In Russ.)].

## Заключение

Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и относятся к убедительным предикторам течения и исхода болезни. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе заболевания, до развернутой клинической картины болезни. Раннее, до развития выраженного фиброза жизненно важных органов, установление диагноза позволяет своевременно определить правильную терапевтическую тактику, поэтому раннее обнаружение болезнью-специфических аутоАТ имеет большое практическое значение. В связи с их диагностической значимостью и включением в новые классификационные критерии ССД важно внедрить в рутинную клиническую практику определение АЦА, АТА и АРНКП III. Определение антител к РНК-протеиназе III имеет особое значение в связи с важностью выделения особого субтипа ССД, потенциально имеющего плохой прогноз, в том числе в связи с повышенной частотой развития рака. Представляется целесообразным при формулировке диагноза ССД указывать позитивность по основным «склеродермическим» аутоАТ.

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

18. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol.* 2010;37:42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
19. Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anti-centromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412. doi: 10.1002/art.11113
20. Harvey G, Black C, Maddison P, McHugh N. Characterization of antinucleolar antibody reactivity in patients with systemic sclerosis and their relatives. *J Rheumatol.* 1997;24:477-84.
21. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
22. Bonroy C, Smith V, van Steendam K, et al. The integration of the detection of systemic sclerosis-associated antibodies in a routine laboratory setting: comparison of different strategies. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(11):2151-60. doi: 10.1515/ccm-2013-0211
23. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
24. Villalta D, Morozzi G, Tampona M, et al. Antibodies to fibrillar-in, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2010;411(9-10):710-3. doi: 10.1016/j.cca.2010.01.037
25. Moinezhadeh P, Riemekasten G, Wang Y, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic sclerosis: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495
26. Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, et al. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:201-7. doi: 10.1093/rheumatology/37.2.201
27. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:709-35. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70297-0
28. Hudson M, Satoh M, Chan JY, et al. Prevalence and clinical profiles of «autoantibody-negative» systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6 Suppl 86):S127-32.
29. Salazar GA, Assassi S, Wigley F. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014, Nov 28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.006. [Epub ahead of print].
30. Mahler M, Satoh M, Hudson M, et al. Autoantibodies to the Rpp25 component of the complex are the most common antibodies in patients with systemic sclerosis without antibodies detectable by widely available commercial tests. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1334-43. doi: 10.3899/jrheum.131450
31. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1074-84. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1074::AID-ANR18>3.0.CO;2-E
32. Tanahashi K, Sugiura K, Muro Y, Akiyama M. Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Jun 10. doi: 10.1111/jdv.12512 [Epub ahead of print].
33. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlation and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-20. doi: 10.1002/art.1780310207
34. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:75-83. doi: 10.1002/art.1780370111
35. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:534-40. doi: 10.1093/rheumatology/keg170
36. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1363-73. doi: 10.1002/art.10977
37. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):487-95. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08392.x
38. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902-12. doi: 10.1002/art.24038
39. Walker UA, Tyndall A, CzirkjakL, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
40. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:1627-31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
41. Earnshaw WC, Machlin PS, Bordwell BJ, et al. Analysis of anti-centromere autoantibodies using cloned autoantigen CENP-B. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:4979-83. doi: 10.1073/pnas.84.14.4979
42. McNeillage LJ, Youngchaiyud U, Whittingham S. Racial differences in antinuclear antibody patterns and clinical manifestations of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1989;32:54-6. doi: 10.1002/anr.1780320109
43. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:332-4. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
44. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3971-8. doi: 10.1002/art.22207
45. Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:914-7. doi: 10.1002/art.1780260714
46. Lee SL, Tsay GJ, Tsai RT. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:586-9. doi: 10.1136/ard.52.8.586
47. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004
48. McHugh NJ, Whyte J, Artlett C, et al. Anti-centromere antibodies (ACA) in systemic sclerosis patients and their relatives: a serological and HLA study. *Clin Exp Immunol.* 1994;96:267-74. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06552.x
49. Genth E, Mierau R, Genetzky P, et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1990;33:657. doi: 10.1002/art.1780330508
50. Sato H, Lagan AL, Alexopoulou C, et al. The TNF-863A allele strongly associates with anticentromere antibody positivity in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:558-64. doi: 10.1002/art.20065
51. Henault J, Tremblay M, Clement I, et al. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3265-74. doi: 10.1002/art.20515
52. Henault J, Robitaille G, Senecal JL, Raymond Y. DNA topoisomerase I binding to fibroblasts induces monocyte adhesion and activation in the presence of antitopoisomerase I autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:963-73. doi: 10.1002/art.21646
53. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity.* 2005;38:65-72. doi: 10.1080/08916930400022947
54. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence incidence and survival characteristics of systemic sclerosis in a

- large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246-55. doi: 10.1002/art.11073
55. Bardoni A, Rossi P, Salvini R, et al. Autoantibodies to RNA-polymerase in Italian patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:301-8.
  56. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):104-9.
  57. Reveille JD, Durban E, MacLeod-StClair MJ, et al. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with antitopoisomerase I autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). *J Clin Invest.* 1992;90:973-80. doi: 10.1172/JCI115974
  58. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. The HLA-DR and DQ genes control the autoimmune response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest.* 1993;92:1296-301. doi: 10.1172/JCI116703
  59. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, et al. Clinical, immunologic and genetic features of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2031-7. doi: 10.1002/art.22647
  60. Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features of diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005
  61. Perera A, Fertig N, Lucas M, et al. Clinical subset, skin thickness, progression rate, and serum antibody levels in systemic sclerosis patients with anti-topoisomerase antibody. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2740-6. doi: 10.1002/art.22747
  62. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Re-emergence of anti-topoisomerase I antibody with exacerbated development of skin sclerosis in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:142-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.032
  63. Silver RM, Bolster MB, Medsger TA Jr. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions: a Textbook of Rheumatology.* 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. P. 1633-80.
  64. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2425-32. doi: 10.1002/art.21232
  65. Santiago M, Baron M, Hudson M, et al. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol.* 2007;34:1528-34.
  66. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R211. doi: 10.1186/ar3544
  67. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2014 Feb;66(2):407-17. doi: 10.1002/art.38219
  68. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology.* 2009;48(12):1570-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep290
  69. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase i/iii antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2787-95.
  70. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R53. doi: 10.1186/ar4486
  71. Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct;37(5):523-7. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.014
  72. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1913-21. doi: 10.1002/art.37969
  73. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):143-54. doi: 10.1093/rheumatology/kes303
  74. Shan AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928
  75. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343:152-7. doi: 10.1126/science.1246886
  76. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibodypositive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:203-9. doi: 10.1002/art.10760
  77. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x
  78. Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. The prevalence and clinical significance of anti-U1 RNA antibodies in patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120:204-10. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12028.x
  79. Lischwe MA, Ochs RL, Reddy R, et al. Purification and partial characterization of a nucleolar scleroderma antigen (Mr = 34,000; pI, 8.5) rich in NG,NG-dimethylarginine. *J Biol Chem.* 1985;260:14304-10.
  80. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1151-60. doi: 10.1002/art.1780390712
  81. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:1157-62. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1157
  82. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1112-8. doi: 10.1002/art.24409
  83. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:80-93.
  84. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheum.* 2014;66(6):1608-15. doi: 10.1002/art.38428
  85. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, et al. Characterization of a high molecular weight acidic nuclearprotein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest.* 1981;68:611-20. doi: 10.1172/JCI110295
  86. Takeda Y, Dynan WS. Autoantibodies against DNA double-strand break repair proteins. *Front Biosci.* 2001;6:D1412-22. doi: 10.2741/Takeda
  87. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:1393-7.
  88. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1282-6. doi: 10.1136/ard.2007.073981
  89. Gourh P, Arnett FC, Shervin Assassi S, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R147. doi: 10.1186/ar2821
  90. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
  91. Конева ОА, Овсянникова ОВ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной

- склеродермии на российской популяции пациентов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):361-6 [Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Assessment of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in Russian patient population. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):361-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-361-366
92. Carreira P, Carmona L, Joven B. Performance of the old 1980 ACR and the new ACR-EULAR systemic sclerosis (SSC) classification criteria in patients with limited cutaneous SSC. 3<sup>rd</sup> Systemic sclerosis World Congress. Abstract book. 2014; P. 8.
  93. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:2667-76. doi: 10.1056/NEJMoa052955
  94. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:271-80. doi: 10.1093/rheumatology/kep093
  95. Loizos N, Lariccia L, Weiner J, et al. Lack of detection of agonist activity by antibodies to platelet-derived growth factor receptor alpha in a subset of normal and systemic sclerosis patient sera. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1145-51. doi: 10.1002/art.24365
  96. Svegliati S, Canello R, Sambo P, et al. Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts. *J Biol Chem*. 2005;280:36474-82. doi: 10.1074/jbc.M502851200
  97. Classen JF, Henrohn D, Rorsman F, et al. Lack of evidence of stimulatory autoantibodies to platelet derived growth factor receptor in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1137-44. doi: 10.1002/art.24381
  98. Salojin KV, Le Tonqueze ML, Saroux A, et al. Antiendothelial cell antibodies: a useful markers of systemic sclerosis. *Am J Med*. 1997;102:178-85. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00404-4
  99. Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with a vascular involvement and alveolocapillary impairment. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:527-32.
  100. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 1998;25:461-5.
  101. Hill MB, Phipps JL, Cartwright Renaudineau Y, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6:156-60.
  102. Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2550-62. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2550::AID-ANR24>3.0.CO;2-H
  103. Carvalho D, Savage CO, Black CM, Pearson JD. IgG anti-endothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells *in vitro*: induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *J Clin Invest*. 1996;97:111-9. doi: 10.1172/JCI118377
  104. Laplante P, Raymond MA, Gagnon G, et al. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis. *J Immunol*. 2005;174:5740-9. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5740
  105. Servettaz A, Tamby MC, Guilpain P, et al. Anti-endothelial cell antibodies from patients with limited cutaneous systemic sclerosis bind to centromeric protein B (CENP-B). *Clin Immunol*. 2006;120:212-9. doi: 10.1016/j.clim.2006.02.006
  106. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2250-62. doi: 10.1002/art.21952
  107. Arends SJ, Damoiseaux JG, Duijvestijn AM, et al. Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Autoimmunity*. 2013;46(7):463-70. doi: 10.3109/08916934.2013.812080
  108. Wolf SI, Howat S, Abraham DJ, et al. Agonistic anti-ICAM-1 antibodies in scleroderma: activation of endothelial pro-inflammatory cascades. *Vascul Pharmacol*. 2013;59(1-2):19-26. doi: 10.1016/j.vph.2013.05.002
  109. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3913-23. doi: 10.1002/art.24049
  110. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1602-13. doi: 10.1002/art.10361
  111. Terrier B, Tamby MC, Camoin L, et al. Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to {alpha}-enolase and are associated with interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):428-33. doi: 10.1136/ard.2008.104299
  112. Fineschi S, Cozzi F, Burger D, et al. Anti-fibroblast antibodies detected by cell-based ELISA in systemic sclerosis enhance the collagenolytic activity and matrix metalloproteinase-1 production in dermal fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1779-85. doi: 10.1093/rheumatology/kem241
  113. Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, et al. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Aug;53(8):506-10. doi: 10.1136/ard.53.8.506
  114. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010;70:530-6. doi: 10.1136/ard.2010.135772
  115. Günther J, Kill A, Becker MO, et al. Angiotensin II receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 11;16(2):R65. doi: 10.1186/ar4503
  116. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 28;16(1):R29. [Epub ahead of print]. doi: 10.1186/ar4457
  117. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:357-63. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02615.x
  118. Morrisroe KB, Stevens W, Nandurkar H, et al. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-133-7. Epub 2014 Feb 24
  119. Bussone G, Dib H, Tamby MC, et al. Identification of new autoantibody specificities directed at proteins involved in the transforming growth factor b pathway in patients with systemic sclerosis *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R74. doi: 10.1186/ar3336
  120. Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):575-84. doi: 10.1002/acr.22163
  121. Hamaguchi Y, Matsushita T, Hasegawa M, et al. High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2013 Oct 25. [Epub ahead of print].
  122. Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, et al. Autoantibodies to estrogen receptor in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One*. 2013;8(9):e74332.