

# Профиль аутоантител при системной склеродермии

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А., Овсянникова О.Б., Алекперов Р.Т., Черкасова М.В., Александрова Е.Н., Ананьева Л.П.

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:** Майя Николаевна Старовойтова; mayyastar@mail.ru

**Contact:** Maya Starovoitova; mayyastar@mail.ru

Поступила 04.04.16

**Цель** – определение частоты выявления аутоантител в когорте российских пациентов с системной склеродермией (ССД), изучение клинических ассоциаций выявленных антител.

**Материал и методы.** С 2012 по 2015 г. в исследование было включено 300 больных (58 мужчин и 242 женщины), соответствующих критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR). Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, включающее определение антиядерных антител, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), к центромерам (АЦА), к рибонуклеопротеинам (анти-UI-RNP), к рибонуклеопротеазе III (анти-RNP III).

**Результаты и обсуждение.** Подавляющее большинство больных были женского пола, среднего возраста, с умеренной длительностью заболевания. Преобладали пациенты с лимитированной формой (55,3%), 37,4% больных имели диффузную, 5,9% – перекрестную (overlap-синдром); <1% – висцеральную и ювенильную формы ССД. У подавляющего большинства (83,8%) пациентов обнаружен антиядерный фактор. Наиболее часто из ССД-ассоциированных антител (приблизительно у половины пациентов) были выявлены анти-Scl-70. АЦА имели место лишь у 44 (14,6%) пациентов. Сочетание позитивности по АЦА и анти-Scl-70 было отмечено у трех пациентов с лимитированной ССД, в том числе у одной – с ранней формой заболевания. Позитивными по анти-UI-RNP были 26 больных. Среди них преобладали пациенты с лимитированной и перекрестной формами ССД. Анти-RNP III обнаруживались в 5,5% случаев, преимущественно в группе пациентов с лимитированной формой ССД; в одном случае они выявлены у больного с диффузным поражением кожи и выраженным интерстициальным поражением легких. Поражения почек в данной группе пациентов не отмечалось.

**Заключение.** Особенности российской когорты являются преобладание лимитированной формы ССД и частое выявление анти-Scl-70 как при диффузной, так и при лимитированной форме ССД; отсутствие корреляций анти-Scl-70 с быстрым прогрессированием патологического процесса, патологией почек.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; лимитированная форма; диффузная форма; аутоантитела; ассоциации.

**Для ссылки:** Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-423.

## PROFILE OF AUTOANTIBODIES IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Alekperov R.T., Cherkasova M.V., Aleksandrova E.N., Ananyeva L.P.

**Objective:** to estimate frequency of autoantibodies in a cohort of Russian patients with systemic sclerosis (SS) and to investigate clinical associations of these autoantibodies.

**Subjects and methods.** In 2012 to 2015, the investigation enrolled 300 patients (58 men and 242 women) who fulfilled the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) SS criteria. All patients underwent immunological examination including determination of antinuclear antibodies, anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies, anti-centromere antibodies (ACA), anti-UI-ribonucleoprotein antibodies (anti-UI RNP), and anti-RNP III antibodies.

**Results and discussion.** The vast majority of patients were middle-aged females with moderate disease duration. There was a preponderance of patients with limited cutaneous form (55.3%); 37.4% patients had diffuse SS; 5.9% had overlap syndrome; and <1% had visceral and juvenile SS. The vast majority (83.8%) of patients were found to have antinuclear factor. Among the SS-associated antibodies, anti-Scl-70 were most common and were revealed in approximately one-half of the patients. ACA was present in only 44 (14.6%) patients. There was a combination of positivity for ACA and anti-Scl-70 antibodies in 3 patients with limited cutaneous SS, including one with an early form of the disease. 26 patients had anti-UI RNP antibodies. Among them, there was a preponderance of patients with limited cutaneous SS and overlap syndrome. Anti-RNP III antibodies were found in 5.5% of cases, mainly in those with limited cutaneous SS; these were observed in one patient with diffuse SS and interstitial lung disease. No kidney injury was seen in this patient group.

**Conclusion.** The characteristics of the Russian cohort are the preponderance of the limited cutaneous SS and the frequent detection of anti-Scl-70 antibodies in both diffuse and limited cutaneous SS; no correlation of anti-Scl-70 antibodies with rapid progression of the pathological process, with kidney disease.

**Key words:** systemic sclerosis; limited cutaneous form; diffuse form; autoantibodies; associations.

**For reference:** Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(4):418-423 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-418-423>

Системная склеродермия (ССД) характеризуется чрезмерным фиброобразованием, микроангиопатией и наличием циркулирующих антител к различным аутоантигенам.

Патогенез ССД до сих пор полностью не изучен. В частности, остается не до конца выясненной роль аутоиммунитета в развитии клинико-патогенетических фенотипов.

При ССД обнаруживаются различные аутоантитела, которые ассоциируются с определенными клиническими проявлениями, однако патогенетическая роль этих антител недостаточно доказана. Наличие антинуклеарных антител является отличительной чертой ССД, они выявляются у подавляющего большинства (приблизительно у 95%) пациентов [1]. Лучше других изучены антипоизомеразные антитела (анти-Scl-70) и антицентромерные антитела (АЦА), которые были обнаружены при ССД в конце 70-х годов XX в.

К настоящему времени хорошо охарактеризованы по крайней мере семь видов антител, ассоциированных с ССД: анти-Scl-70, АЦА, антитела к рибонуклеопротеазе III (анти-РНКП III), анти-Th/To, антитела к U3 рибонуклеопротеину (анти-U3РНП), антитела к РМ-Scl (анти-РМ-Scl), антитела к U1 рибонуклеопротеину (анти-U1РНП). Частота их варьирует по данным разных авторов [1–3].

Эти ССД-связанные антитела направлены на различные ядерные компоненты, вовлеченные в основные клеточные процессы, а именно – в деление и транскрипцию ядра. Данные антитела редко встречаются у пациентов с другими заболеваниями соединительной ткани и поэтому являются важными диагностическими маркерами. Их обнаружение помогает определить субтип ССД, так как они могут быть ассоциированы с характерными клиническими фенотипами.

ССД-ассоциированные антитела обнаруживаются вместе с начальными симптомами ССД и не меняются в течение всего заболевания. Они сохраняются независимо от того, получает пациент лечение или нет. Также полагают, что циркуляция тех или иных аутоантител не связана с тяжестью или активностью ССД. У одного и того же пациента редко встречаются два ССД-ассоциированных аутоантитела и более.

Традиционным методом определения антител является непрямая иммунофлюоресценция на культуре человеческих клеток. Эта техника рекомендована в качестве первого скринингового метода, так как является высоко чувствительной и предоставляет информацию о титре антител и типе их свечения.

В последние десятилетия многие исследования подтверждают строгую ассоциацию между специфическими аутоантителами и уникальным клиническим фенотипом ССД. Тем не менее остается неясным, играют ли эти антитела прямую патогенетическую роль или просто служат маркерами частных проявлений болезни.

Недавние исследования позволили предположить возможную роль анти-Scl-70 в развитии ССД. В частности, эксперименты *in vivo* показали, что антитела пациентов с ССД могут стимулировать адгезию и активацию макрофагов, хотя весь путь патогенеза остается полностью неопределенным. В то же время иммунизация у мышей приводит к продуцированию антител, но не индуцирует развитие ССД [1].

Выявление иммунологических нарушений является новым направлением в ранней диагностике ССД. Так, специфические для ССД анти-Scl-70, анти-РНКП III и АЦА вошли в новые диагностические критерии ССД, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR); наличие этих аутоантител оценивается 3 баллами, тогда как для подтверждения диагноза ССД необходимо набрать 9 баллов [4, 5].

Таким образом, важность аутоантител трудно переоценить.

**Целью** нашей работы явилось определение частоты специфических аутоантител в когорте российских пациентов с ССД, изучение клинических ассоциаций выявленных антител.

#### Материал и методы

С 2012 по 2015 г. в исследование было включено 300 больных (58 мужчин и 242 женщины), соответствующих критериям ССД ACR/EULAR. Среди них не было пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), катетеризации правых отделов сердца не проводилось.

Все пациенты с ЛАГ наблюдались отдельно и не были включены в исследуемую группу.

Всем пациентам проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), исследовалась функция органов дыхания с определением диффузионной способности легких. Иммунологическое обследование: проводилось определение антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immso (США; верхняя граница нормы <1/160); анти-Scl-70 (верхняя граница нормы 25,0 Ед/мл); АЦА (верхняя граница нормы 10,0 Ед/мл); анти-U1-RNP (верхняя граница нормы 25,0 Ед/мл) – с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия), анти-РНКП III (верхняя граница нормы 28,0 Ед/мл) – Medical & Biological Laboratories CO (Япония).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0, применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции Спирмена. Различия и связь признаков считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Подавляющее большинство больных были женского пола, среднего возраста, с умеренной длительностью заболевания. Преобладали пациенты с лимитированной формой (55,3%), 37,4% больных имели диффузную, 5,9% – перекрестную (overlap-синдром); <1% – висцеральную и ювенильную форму ССД. Более чем у половины пациентов отмечалось медленно прогрессирующее течение заболевания. Длительность заболевания в среднем составила  $8,1 \pm 7,6$  года. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У всех больных клиническая картина заболевания была полисимптомной; помимо характерного поражения кожи имелись сосудистая патология, поражение суставов и внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта), лабораторные изменения (главным образом, иммунные).

Были выявлены ССД-специфические аутоантитела, представленные в табл. 2.

У подавляющего большинства (83,8%) пациентов определялся АНФ. Наиболее часто из ССД-ассоциированных антител, приблизительно у половины пациентов, были выявлены анти-Scl-70. АЦА имели место лишь у 44 (14,6%) пациентов. Почти у 1/3 (26,7%) пациентов с достоверным диагнозом ССД при позитивности по АНФ ни АЦА, ни анти-Scl-70 не определялись. Сочетание позитив-

ности по АЦА и анти-Scl-70 было отмечено у трех пациентов с лимитированной ССД (одна из них – с ранней формой заболевания). Позитивными по анти-U1РНП были 26 (8,6%) больных. Среди них преобладали пациенты с лимитированной и перекрестной формами ССД.

Кроме того, в 5,5% случаев обнаружены анти-РНКП III. Они встречались преимущественно в группе пациентов с лимитированной формой ССД; лишь у одного

**Таблица 1** Общая характеристика больных ССД (n=300)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±δ	45,96±13,4
Пол, % женщин	81
Длительность ССД (от первого не-Рейно признака), годы, М±δ	8,1±7,6
Форма ССД, %:	
диффузная	37,4
лимитированная	55,3
перекрестная (overlap)	5,96
висцеральная	0,66
ювенильная	0,66
Течение ССД, %:	
медленно прогрессирующее	66
быстро прогрессирующее	34

**Таблица 2** Спектр и частота обнаружения аутоантител у пациентов с ССД

Параметр	Число больных, n (%)
АНФ HEp2	253/300 (83,8)
АЦА	44/300 (14,6)
Анти-Scl-70	145/300 (48)
Анти-U1РНП	26/300 (8,6)
Анти-РНКП III	5/90 (5,5)
АЦА + анти-Scl-70	3/300 (1,0)

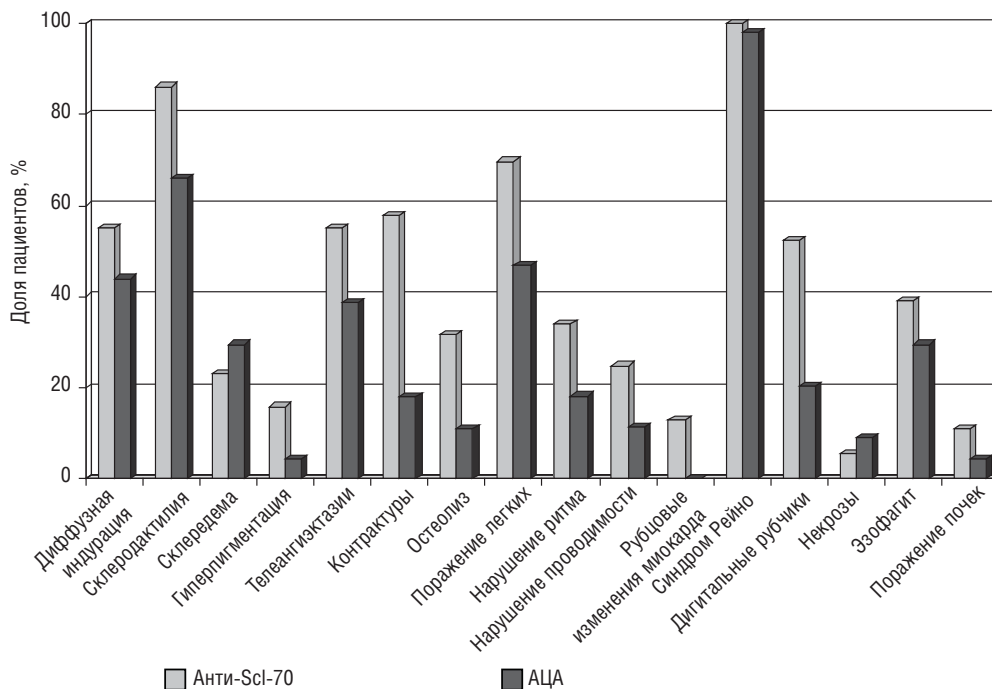
пациента, позитивного по анти-РНКП III, имелось диффузное поражение кожи, коррелирующее с выраженным интерстициальным поражением легких. Поражение почек в данной группе не отмечалось. Представляется интересным, что у пациентки с самым высоким уровнем данных антител (42 ЕД/мл) отмечалась ранняя форма заболевания, длительностью <3 лет, с лимитированным поражением кожи и стертым синдромом Рейно.

Клиническая характеристика пациентов с ССД в зависимости от вида аутоантител представлена на рисунке и в табл. 3.

Как видно из рисунка, основные клинические проявления ССД были ярко выражены в группе пациентов, позитивных по анти-Scl-70, за исключением таких признаков, как отек кистей, свойственный в основном ранней форме заболевания, и некрозы, преимущественно дигитальные, характеризующие прогрессирующее течение синдрома Рейно.

Выявленный тип аутоантител определял клиническую гетерогенность заболевания. Так, в группе, позитивной по анти-Scl-70, было отмечено преобладание фиброзирующих процессов в целом: более частое развитие диффузной индурации кожи и периартикулярных тканей, приводящее к формированию сгибательных контрактур кистей у подавляющего большинства пациентов. Почти в 70% случаев выявлялось интерстициальное поражение легких. Также в данной группе имело место тяжелое поражение сердца с нарушениями ритма и проводимости, включая развитие крупноочагового фиброза миокарда исключительно в группе больных ССД, ассоциированной с анти-Scl-70.

Кроме преобладающих фибротических процессов, были зарегистрированы тяжелые сосудистые нарушения. Синдром Рейно развивался в 100% наблюдений, носил прогрессирующий характер с развитием трофических нарушений и образованием дигитальных рубчиков более чем в 50% случаев.



Клиническая характеристика пациентов с АЦА и анти-Scl-70

Таблица 3 Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ССД в зависимости от вида аутоантител, n (%)

Клинические формы, параметры	Анти-Scl-70+ (n=145)	Нет данных	АЦА+ (n=44)	Нет данных	p
Суставы/сухожилия:					
сгибательные контрактуры	84 (57,9)	0	8 (18)	0	0,0000
acroosteoliz	46 (31,7)	0	5 (11)	0	0,077
Кожа:					
склередема	33 (23)	0	13 (29,5)	0	нд
склеродактилия	125 (86)	0	29 (66)	0	нд
индурация диффузная	80 (55)	0	3 (6,8)	0	0,0000
гиперпигментация	23 (15,9)	0	2 (4,5)	0	0,05
телеангиэктазии	80 (55)	0	17 (38,6)		
Легкие:					
рентгенография (фиброз)	101 (69,7)	15	21 (47)	3	0,077
компьютерная томография (фиброз)	98 (67,5)	37	12 (27)	17	0,0000
Сердце:					
нарушение проводимости	36 (24,8)	0	5 (11,4)	0	0,058
нарушение ритма	50 (34)	0	8 (18,2)	0	0,04
изменения на ЭКГ	12 (8,3)	0	0	0	0,049
рубцовые изменения	19 (13)	0	0	0	0,01
повышение СДЛА (ЭхоКГ) >25 мм рт. ст.	28 (19)	0	6 (13,6)	0	0,39
Сосудистые нарушения:					
синдром Рейно	145 (100)	0	43 (98)	0	нд
дигитальные рубчики	76 (52,4)	0	9 (20,5)	0	0,16
дигитальные некрозы	8 (5,5)	0	4 (9)	0	нд
Желудочно-кишечный тракт:					
поражение пищевода:		14		2	
неэрозивный эзофагит	57 (39)		13 (29,5)		нд
эрозивный эзофагит	8 (5,5)		2 (4,5)		
диарея	17 (11,7)	0	2 (4,5)		нд
Поражение почек:		0		0	0,199
нефропатия*	16 (11)		2 (4,5)		
хроническая почечная недостаточность	2 (1,4)		0/44		
склеродермическая почка (острый почечный криз)	5 (3)				

Примечание. нд – не достоверно. \*Нефропатия – любые признаки почечной дисфункции (гипостенурия, микрогематурия, цилиндродурия, лейкоцитурия).

Группа больных, позитивных по АЦА, имела относительно доброкачественное течение заболевания. Она характеризовалась меньшей выраженностью поражения кожи и внутренних органов, хотя интерстициальное поражение легких было выявлено практически в половине случаев.

Среди клинических черт ССД, общих для обеих групп, отмечались акроостеолиз, отек кистей (выявленные приблизительно у 1/3 пациентов), телеангиэктазии, поражение желудочно-кишечного тракта и почек; повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ – у 10% больных.

Анти-Scl-70 значительно чаще выявлялись у пациентов с диффузным поражением кожи, в том числе и с ее диффузной гиперпигментацией, а также при наличии сгибательных контрактур кистей. Кроме того, эти антитела преобладали в группе пациентов с легочным фиброзом. Наличие анти-Scl-70 коррелировало и со склеродермической кардиопатией, главным образом с нарушением сердечного ритма и проводимости.

АЦА встречались в основном у пациентов с лимитированной формой заболевания. У пациентов с плотным отеком кистей анти-Scl-70 и АЦА встречались приблизительно с одинаковой частотой.

Не было выявлено ассоциации между позитивностью по анти-Scl-70 и АЦА и основными сосудистыми проявлениями, такими как синдром Рейно, дигитальные ишемические нарушения; а также легочной гипертензией, поражением желудочно-кишечного тракта и склеродермической нефропатией.

### Обсуждение

По данным литературы, более чем у 90% пациентов с ССД выявляются антиядерные антитела [6–8]. И хотя их роль в патогенезе ССД остается недостаточно ясной, они часто связаны с клинической гетерогенностью, тяжестью и течением заболевания. Наиболее часто у больных с ССД выявляются АЦА, анти-Scl-70, реже – анти-РНКП III. Такие сывороточные антитела, как анти-Th/To; анти-U3РНП, анти-U1РНП, антитела к Ku (анти-Ku), анти-Pm-Scl, также встречаются при ССД и определяют ее клиническое многообразие. Так, анти-Th/To и анти-Pm-Scl ассоциируются с лимитированной формой, в то время как анти-U3РНП – с диффузной формой ССД. Кроме того, анти-Th/To и анти-U3РНП могут служить предикторами развития органных поражений, таких как легочный фиброз, ЛАГ и почечный криз. Другие антитела, такие как анти-Ku, анти-U1РНП, антитела к U11/R U12, в целом встречаются реже, но также могут определять клинический вариант ССД [9].

Известно, что на частоту различных ССД-связанных антител и клиническую картину ССД может оказывать влияние этническая принадлежность пациентов.

В мировой литературе сохраняется интерес к изучению значимости данных антител, их связи с классификационными формами ССД, популяционными особенностями заболевания. Эта работа проводится в рамках регистров и когортных исследований, в которых анализируются региональные и этнические различия основных клинических форм и аутоантител. К настоящему времени действуют

многие национальные регистры, данные некоторых из них приведены в табл. 4 [3, 10–13].

Все национальные когорты имеют ряд особенностей по распространенности клинических форм болезни, частоте специфических ССД-ассоциированных аутоантител.

Так, диффузная форма ССД преобладает в Италии, Китае, Австралии (причем среди «белых» австралийцев), а также среди «белого» населения США [9, 10, 12]. Диффузная форма в российской когорте встречалась реже, у 37% пациентов; преобладающей была лимитированная склеродермия, что составило более половины (55%) случаев заболевания. Сопоставимые с российскими данные получены и в когорте немецких пациентов с ССД, где лимитированная склеродермия встречалась у половины заболевших, а диффузная форма составила чуть более 1/3 случаев.

Несмотря на широкий спектр иммунологических нарушений, классическими аутоантителами, ассоциированными с ССД, считаются АЦА и анти-ScI-70.

Высокий уровень анти-ScI-70 при ССД выявлялся у подавляющего большинства (до 80%) этнического населения США и Австралии. В российской когорте эти аутоантитела встречались более чем у половины (59,9%) пациентов с ССД. В ряде стран наиболее распространенными были АЦА. У «белых» австралийцев они выявлялись в 51% случаев; среди «белого» населения США, а также Дании и Греции – более чем в 30%. В нашем исследовании АЦА встречались относительно редко (в 14,6% случаев). Наши результаты совпадали с бразильской и китайской когортами пациентов.

Таким образом, российские пациенты по клиническим формам были сопоставимы с немецкими, а по частоте основных аутоантител – с китайскими и бразильскими регистрами.

Известно, что иммунологический профиль коррелирует с клинической картиной, течением и прогнозом заболевания [14–16].

Так, АЦА ассоциируются преимущественно с лимитированным поражением кожи и изолированной легочной гипертензией, в то время как анти-ScI-70 связаны с диф-

фузным характером кожного синдрома и легочным фиброзом. АЦА являются также предиктором относительно благоприятного, а анти-ScI-70 – неблагоприятного течения и исхода ССД.

Несмотря на превалирование лимитированной формы ССД в нашей группе, наиболее часто выявлялись анти-ScI-70, которые имелись практически у половины пациентов, в то время как АЦА обнаружены всего лишь у 14,6% больных, т. е. не было строгого соответствия серологического профиля и клинического фенотипа заболевания, что тоже можно отнести к особенностям когорты.

Сочетание анти-ScI-70 и АЦА у одного пациента встречается крайне редко. Так, в европейской когорте EUSTAR из 5323 пациентов подобная ассоциация была выявлена у 28 (0,52%) человек [17]. Среди этих больных была и одна пациентка из исследуемой нами российской группы. Среди всех обследованных 300 пациентов с ССД ассоциация обоих антител выявлена в 1% случаев (у 3 человек). У всех этих пациентов была лимитированная форма ССД, в то время как по данным мировой литературы подобное сочетание антител коррелирует с диффузным характером патологического процесса.

Отсутствие аутоантител у больных ССД, согласно данным литературы, также встречается редко и может ассоциироваться с менее выраженной симптоматикой и лучшим прогнозом [9, 17, 18]. Так, по данным большого когортного канадского исследования, среди 874 пациентов негативными по аутоантителам были 15 (1,7%) человек. В немецкой группе аутоантитела отсутствовали у 38 (4,4%) из 853 больных. А в международной базе EUSTAR доля таких пациентов составила 8% от 5378 человек. У пациентов были отмечены менее выраженные сосудистые нарушения, такие как синдром Рейно и дистальные язвы, реже регистрировалась ЛАГ, но в то же время сгибательные контрактуры формировались чаще. В исследуемой российской когорте доля пациентов, негативных по аутоантителам, оказалась достаточно большой и составила почти 1/3 (26,7%). Эта подгруппа характеризовалась в целом относительно медленным прогрессированием и меньшей выраженностью симптоматики; воз-

**Таблица 4** Региональные и этнические различия частоты основных клинических форм и аутоантител при ССД, %

Страна	ССД		АЦА	Анти-ScI-70
	диффузная	лимитированная		
США:	50	50	22	26
афроамериканцы	30	70	14	18,4
«белые»	69	31	35	18,6
индейцы чокто	8	92	–	83
Австралия:				
«белые» австралийцы	85	15	51	26
не «белые»	0	100	2	76
Южная Африка (чернокожие)	29	65	0	–
Дания	–	–	36	14
Италия	90	10	–	–
Греция	49	45	34	34
Бразилия	44,2	44,6	14,4	19,7
Германия	31,6	48,2	–	–
Китай (n=419)	59,7	40,3	13,4	59,9
Москва, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=300)	37	55	14,6	48

можно, это связано с тем, что в данной работе оценивались только четыре наиболее специфичных для ССД аутоантитела.

Анти-UIРНП в нашем наблюдении в общей когорте встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД, всего в 8,6% случаев. При этом они были обнаружены почти у каждого четвертого в группе анти-ScI-70- и АЦА-негативных пациентов. Данное наблюдение заслуживает дальнейшего изучения.

Анти-РНКП III в нашем исследовании выявлены у незначительного числа пациентов с ССД (5%), что соответствует данным литературы [7, 19]. Однако хочется отметить, что, вопреки распространенному мнению, наличие этих антител не коррелировало с тяжелой почечной патологией и диффузным поражением кожи. Напротив, среди больных, позитивных по анти-РНКП III, преобладали пациенты с лимитированной формой ССД, некоторые – с ранней формой и небольшой длительностью болезни, преимущественно с периферической симптоматикой без выраженного органного поражения. Для более детальной характеристики этого варианта болезни требуется дальнейшее изучение данной когорты пациентов.

Таким образом, особенностями российской когорты являются преобладание лимитированной формы заболева-

ния и частое выявление анти-ScI-70 как при диффузной, так и при лимитированной форме ССД. Выявленные ассоциации отражают, в целом, тенденции развития заболевания, представленные в литературе. Однако отсутствие описанных другими авторами корреляций анти-ScI-70 с быстрым прогрессированием патологического процесса и патологией почек, а также выявление данного типа антител в группах пациентов с лимитированной формой ССД, с медленным прогрессированием, вероятно, могут быть связаны с геоэпидемиологическими особенностями российской когорты.

Изучение ССД-ассоциированных антител может иметь значение для мониторинга, лучшего понимания прогноза и терапии данной категории больных.

#### 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 и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
2. Kuwana M, Gabrielli A. Autoantibodies, autoimmunity. In: Hachulla E, Czirjak L, editors. *EULAR Textbook on systemic sclerosis*. London: BMJ; 2013. P. 88-96.
3. Mayes MD, Reveille JD. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2004. P. 1-17.
4. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
5. Jordan S, Maurer B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60.
6. Hamaguchi Y. Autoantibodies and their clinical characteristics in systemic sclerosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2013;36(3):139-47. doi: 10.2177/jsci.36.139
7. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:340-54. doi:10.1016/j.autrev.2012.05.011
8. Mierau R, Genth E. [Scleroderma associated autoantibodies - clinical and diagnostic relevance]. *Z Rheumatol*. 2006 Jul;65(4):279-84 (In Germ.). doi: 10.1007/s00393-006-0067-y
9. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
10. Galluccio F, Walker U, Nihtyaova S, et al. Registries in systemic sclerosis: a worldwide experience. *Rheumatology*. 2011;50:60-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq355
11. Andrade LEC, Bortoluzzo AB, Bica BEG, et al. Immunological profile in systemic sclerosis: analysis of 1139 brazilian patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:198.
12. Wang J, Assassi S, Guo G, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):340-54. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011. Epub 2012 Jun 25.
13. Morozzi G, Bellisai F, Fineschi I, et al. Prevalence of anti-histone antibodies, their clinical significance and correlation with other autoantibodies in a cohort of Italian scleroderma patients. *Auto Immun Highlights*. 2011 Mar 23;2(1):29-33. doi: 10.1007/s13317-011-0015-y. eCollection 2011.
14. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Ljutic D, et al. The level of anti-topoisomerase I antibodies correlates with the severity of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:221.
15. Respicio GR, Malhotra A, et al. Autoantibodies as risk factors for malignancy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66 Suppl 11:222.
16. Boin A, Rosen A. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:165-72. doi: 10.1007/s11926-007-0012-3
17. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al., EUSTAR Co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group database. *Ann Rheum Dis*. Epub 2007 Feb 1. doi: 10.1136/ard.2006.062901
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. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxf)*. 2009;48(23):1570-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep290