

Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А.,
Овсянникова О.Б., Гарзанова Л.А., Черкасова М.В., Алекперов Р.Т.

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:

Рушана Ульфатовна Шаяхметова;
rushick@rambler.ru

Contact:

Rushana Shayakhmetova;
rushick@rambler.ru

Поступила 10.08.19

Различные клинико-иммунологические фенотипы системной склеродермии (ССД) различаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и прогнозу. Частота выявления антител к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП) при ССД колеблется от 5 до 30%. Они встречаются при различных ревматических заболеваниях (ССД, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, полимиозите, синдроме Шегрена) и ассоциируются с более благоприятным течением, хорошим ответом на лечение (в частности, на глюкокортикоиды), хорошим прогнозом. При ССД клинико-лабораторные ассоциации анти-U1РНП изучены недостаточно.

Цель исследования – сравнить клинико-лабораторные и инструментальные данные у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, антителам к топоизомеразе-I (анти-Sc170) и антицентромерным антителам (АЦА).

Материал и методы. Из общей базы данных больных, удовлетворяющих критериям ССД (ACR/EULAR 2013), наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г., в основную группу было отобрано 65 пациентов, позитивных по анти-U1РНП (I группа). В группы сравнения были включены 50 больных ССД, позитивных по анти-Sc170 (II группа), и 50 пациентов, позитивных по АЦА (III группа). У больных групп сравнения была подтверждена негативность по анти-U1РНП.

Результаты и обсуждение. У большинства больных I и III групп была лимитированная форма (88 и 94%) и хроническое течение заболевания (82 и 94% соответственно), в то время как для больных II группы было характерно острое и подострое течение (52%) и у них преобладала диффузная форма заболевания (58%). Все больные ССД имели повышение уровня антинуклеарного фактора. Особенностью группы, позитивной по анти-U1РНП, явилось преобладание лимитированной формы заболевания с минимальным поражением кожи, в сочетании с более частым вовлечением костно-мышечной системы (поражение суставов у 65% и мышц у 43% больных), а также высокой частотой поражения внутренних органов (в частности, легких, сердца и желудочно-кишечного тракта). Для больных этой группы были характерны высокая воспалительная и иммунологическая активность, гематологические нарушения (гипокомплементемия у 15% и лейкопения у 14%). Синдром Шегрена выявлен у трети из этих больных.

Заключение. Дальнейшее изучение позитивного по анти-U1РНП варианта ССД позволит составить алгоритм ведения и более четко определить риски и прогноз заболевания для данной группы больных.

Ключевые слова: системная склеродермия; анти-U1РНП; аутоантитела; фенотипы.

Для ссылки: Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П., Старовойтова М.Н. и др. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):48-54.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MAIN PHENOTYPES OF SYSTEMIC SCLEROSIS CHANGES Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A., Cherkasova M.V., Alekperov R.T.

Various clinical and immunological phenotypes of systemic sclerosis (SS) differ in the frequency and severity of manifestations of the disease, the progression of damage to internal organs, and prognosis. The detection rate of anti-U1-ribonucleoprotein (RNP) (anti-U1RNP) antibodies in SSD ranges from 5 to 30%. They are found in various rheumatic diseases (SS, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis, and Sjögren's syndrome) and are associated with a more favorable course, a good response to treatment (in particular, that with glucocorticoids), and a good prognosis. In SS, the clinical and laboratory associations of anti-U1RNP have been insufficiently investigated.

Objective: to compare clinical, laboratory, and instrumental findings in patients with SS positive for anti-U1RNP, anti-topoisomerase-I (anti-Sc170), and anticentromere antibodies (ACA).

Subjects and methods. Sixty-five anti-U1RNP antibody-positive patients were selected for a study group (Group 1) from the general database of patients who met the 2013 ACR/EULAR criteria for SS and who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2012 to 2017. The comparison groups included 50 anti-Sc170 antibody-positive patients with SS (Group 2) and 50 ACA-positive ones (Group 3). Anti-U1RNP negativity was confirmed in patients of the comparison groups.

Results and discussion. Most patients in Groups 1 and 3 had the limited type of SS (88 and 94%, respectively) and a chronic course of the disease (82 and 94%) while Group 2 patients showed an acute and subacute course (52%) and predominantly the diffuse type of SS (58%). All the patients with SS had a higher level of antinuclear factor. The feature of the anti-U1RNP positive group was a preponderance of the limited type of the disease with minimal skin damage concurrent with a more frequent involvement of the musculoskeletal system (damages to the joints (65%) and muscles (43%), as well as with the high rate of damage to internal organs (in particular, the lung, heart, and gastrointestinal tract). The patients of this group exhibited high inflammatory and immunological activities, hematological disorders (hypocomplementemia (15%) and leukopenia (14%)). Sjögren's syndrome was detected in one-third of these patients.

Conclusion. Further study of anti-U1RNP-positive SS will be able to create a management algorithm and to more clearly define the risks and prognosis of the disease for this group of patients.

Keywords: systemic sclerosis; anti-U1RNP; autoantibodies; phenotypes.

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Starovoitova MN, et al. Comparative characteristics of the main phenotypes of systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):48-54 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-48-54

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз (М34.0), – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата (ОДА), внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология в форме облитерирующего эндартериита [1].

ССД характеризуется значительным полиморфизмом клинической картины. Установлено, что «склеродермические» аутоантитела (аутоАТ) имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и относятся к убедительным предикторам течения и исхода болезни [2–4]. Хорошо известны ассоциации между специфическими аутоАТ и клиническими проявлениями при ССД [3–6]. Наличие антител к топоизомеразе I (анти-Sc170) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития поражения внутренних органов, в частности интерстициального поражения легких (ИПЛ) и поражения сердца, и имеет неблагоприятный прогноз [7]. Антицентромерные антитела (АЦА) чаще встречаются при более доброкачественной лимитированной форме, но их гиперпродукция ассоциируется с риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [7]. Для пациентов с антителами к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III) характерны быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза (связанного с высокой смертностью), а также ассоциация с онкопатологией [4, 8, 9]. Особенности течения ССД у лиц, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), изучены недостаточно. Частота выявления анти-U1РНП при ССД колеблется от 5 до 30% в разных этнических группах, достигая максимума у японцев и афроамериканцев [10–15]. По нашим данным, частота выявления анти-U1РНП в российской популяции больных ССД оказалась высокой и составила 19,7% [16]. Анти-U1РНП обнаруживаются при различных системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ), таких как системная красная волчанка (СКВ), ССД, ревматоидный артрит (РА) и дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ) [12–13, 17–19], а также встречаются при перекрестных синдромах [20].

Целью данной работы было сравнительное изучение клинико-лабораторных и инструментальных данных у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, АЦА и анти-Sc170.

Материал и методы

Из общей базы данных больных, удовлетворяющих критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г., наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г., в основную группу было отобрано 65 пациентов, позитивных по анти-U1РНП (I группа). В группы сравнения были включены 50 больных ССД, позитивных по анти-Sc170 (II группа), и 50 позитивных по АЦА (III группа). У больных из групп сравнения была подтверждена негативность по анти-U1РНП.

При оценке плотности кожи использовался модифицированный счет Rodnan [21] (максимально возможное количество баллов – 51).

Лабораторные методы обследования включали: общий анализ крови с определением СОЭ, общий анализ мочи, уровня общего белка, белковых фракций, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора (АНФ) на Her2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США) [верхняя граница нормы (ВГН) – 1/160]. Иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия) определялось содержание анти-Sc170 (ВГН – 25,0 Ед/мл), АЦА (ВГН – 10,0 Ед/мл), анти-U1РНП (ВГН – 25,0 Ед/мл), антител к SS-A (анти-Ro; ВГН – 25,0 Ед/мл), SS-B (анти-La; ВГН – 25,0 Ед/мл).

Инструментальные методы исследования включали: электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС), мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследовались функция органов дыхания с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), выполнялись капилляроскопия ногтевого ложа, комплексная электронейромиография (ЭНМГ) по показаниям (13 больным основной группы). Для исключения синдрома Шегрена проводилась консультация офтальмолога (тест Ширмера), стоматолога (сиалометрия, при показаниях – сиалогграфия, биопсия малых слюнных желез).

Все пациенты получали стандартное лечение согласно современным рекомендациям [22]. При включении в исследование в I группе средняя доза глюкокортикоидов (ГК) составила 10 ± 5 мг/сут, во II – $8,7 \pm 5$ мг/сут, в III – 6 ± 4 мг/сут; иммуносупрессанты (ИС) на момент включения в исследование получали 84% (55 из 65) пациентов I группы, 62% (31 из 50) пациентов II группы и 74% (37 из 50) пациентов III группы. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), применялись методы описательной статистики, непараметрические методы – критерий Пирсона (χ^2), критерий Манна–Уитни.

Результаты

Сравнительная характеристика больных ССД представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, I группа отличалась рядом особенностей. Пациенты I группы были достоверно моложе больных II и III групп ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$), а больные II и III групп не различались по возрасту. Во всех группах преобладали женщины, доля мужчин в I, II и III группах составила 14; 16 и 6% соответственно (различия не значимы). У большинства больных I и III групп были лимитированная форма и хроническое течение заболевания, в то время как для больных II группы было характерно острое и подострое течение и у них преобладала диффузная форма ССД. В III группе интервал между появлением феномена Рейно и началом заболевания составил около 5 лет. У больных II группы он не превышает 2 лет. В основной группе, несмотря на преобладание лимитированной формы и хронического течения, промежуток между возникновением феномена Рейно и других клинических проявлений составил всего 1 год, что позволяет предположить достаточно острое начало заболевания, но с последующим переходом в хроническое течение. По частоте острого/подострого течения ос-

новая группа занимала промежуточное положение между группами сравнения. В основной группе встречалось сочетание ССД с СКВ (n=12) и ССД с РА (n=6).

Нами был проведен сравнительный анализ признаков поражения кожи, сосудов, ОДА и внутренних органов (легких, сердца, желудочно-кишечного тракта – ЖКТ – и почек) у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА (табл. 2).

Таблица 1 Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

Параметр	Группа			p-I	p-II	p-II-III
	I	II	III			
Средний возраст, годы, M±δ	43±14	54±11	55±12	<0,01	<0,01	n/з
Пол, м/ж, n	8/57	7/44	3/47	n/з	n/з	n/з
Продолжительность заболевания, годы, M±δ:						
от начала феномена Рейно	10,0±7,5	11,0±8,8	14±11	n/з	0,03	n/з
от первого не-Рейно признака	9,0±7,1	9,0±7,9	10,0±7,8	n/з	n/з	n/з
Форма заболевания, n (%):						
лимитированная	57 (88)	21 (42)	47 (94)	<0,01	n/з	<0,01
диффузная	8 (12)	29 (58)	3 (6)	<0,01	n/з	<0,01
Перекрест с другим СИРЗ, n (%)	21 (32)	2 (4)	3 (6)	<0,01	<0,01	n/з
Течение заболевания, n (%):						
острое/подострое	12 (18)	26 (52)	3 (6)	<0,01	0,01	<0,01
хроническое	53 (82)	24 (48)	47 (94)	<0,01	0,04	<0,01

Примечание. n/з – различия не значимы.

Таблица 2 Клиническая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА, n (%)

Параметр	Группа			p-I	p-II	p-II-III
	I	II	III			
Проксимальная склеродермия	4 (6)	15 (30)	1 (2)	<0,01	n/з	<0,01
Склередема (отек кистей)	26 (40)	10 (20)	15 (30)	0,02	n/з	n/з
Склеродактилия	37 (57)	43 (86)	38 (76)	<0,01	0,03	n/з
Гиперпигментация кожи	18 (28)	34 (68)	18 (36)	<0,01	0,03	<0,01
Кальциноз мягких тканей	6 (9)	12 (24)	13 (26)	0,03	0,01	n/з
Феномен Рейно	65 (100)	50 (100)	50 (100)	n/з	n/з	n/з
Дигитальные рубчики	28 (43)	32 (64)	19 (38)	<0,01	n/з	<0,01
Дигитальные язвочки	12 (18)	16 (32)	11 (22)	n/з	n/з	n/з
Дигитальные некрозы	4 (6)	4 (8)	6 (12)	n/з	n/з	n/з
Периферические трофические нарушения	2 (3)	5 (10)	2 (4)	n/з	n/з	n/з
Телеангиэктазии	32 (49)	34 (68)	23(46)	0,04	n/з	0,03
Остеолиз	12 (18)	21 (42)	9 (18)	<0,01	n/з	<0,01
Сгибательные контрактуры	17 (26)	31 (62)	9 (18)	<0,01	n/з	<0,01
Артралгии и/или артрит (синовит)	42 (65)	20 (40)	17 (34)	<0,01	<0,01	n/з
Мышечная слабость/боли	28 (43)	7 (14)	1 (2)	<0,01	<0,01	n/з
Снижение ММТ8	15 (23)	–	–	–	–	–
Сыпь, типичная для ДМ	7 (11)	–	–	–	–	–
Повышение уровня КФК	8/63 (13)	2 (4)	2 (4)	n/з	n/з	n/з
ИПЛ (подтвержденное данными МСКТ)	39/58 (67)	47 (94)	19 (38)	<0,01	n/з	<0,01
ЛАГ (подтвержденная при катетеризации)	3 (5)	0	2 (4)	n/з	n/з	n/з
ДСЛ <80%	44/51 (86)	47/48 (98)	41 (82)	0,03	n/з	<0,01
СДЛА >40 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ)	16 (24)	7 (14)	4 (8)	n/з	0,03	n/з
Поражение ССС	42 (65)	34 (74)	31 (68)	<0,01	<0,01	n/з
Поражение ЖКТ (по данным ЭГДС)	56 (86)	47 (94)	39 (78)	n/з	n/з	0,02
Невралгия тройничного нерва	4 (6)	3 (6)	0	n/з	<0,01	<0,01
Дистальная полинейропатия	6 (9)	5 (10)	5 (10)	n/з	n/з	n/з
Острая склеродермическая почка	0	1 (2)	0	n/з	n/з	n/з
Синдром Шегрена	21 (32)	1 (2)	17 (34)	<0,01	n/з	<0,01
Индекс активности	16/60 (27)	10/47 (21)	4 (9)	n/з	0,01	n/з

Примечание. ММТ8 – мануальное мышечное тестирование, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ССС – сердечно-сосудистая система, ПНС – периферическая нервная система.

Поражение кожи встречалось у всех больных и было представлено следующими характерными для заболевания проявлениями: склеродактилией, склередемой (мягкий отек кистей), гиперпигментацией, кальцинозом мягких тканей. В I группе превалировала склеродактилия, которая, тем не менее, встречалась реже, чем во II и III группах (p_{I-II}<0,01; p_{I-III}<0,03). Второй по частоте в I группе была склередема, которая выявлялась значительно чаще, чем во II группе (p_{I-II}<0,02). Проксимальная склеродермия встречалась преимущественно во II группе – примерно у трети больных – и не была характерна для I и III групп. Гиперпигментация кожи редко встречалась в I группе, но присутствовала практически у трети больных III группы и наиболее часто встречалась во II группе (p_{I-II}<0,01; p_{I-III}<0,03; p_{II-III}<0,01). Кальциноз мягких тканей встречался с одинаковой частотой во II и III группах, но не был характерен для I группы (p_{I-II}<0,03; p_{I-III}<0,01).

Феномен Рейно присутствовал у всех больных. По данным анамнеза, в отличие от III группы, лишь у части больных I и II групп феномен Рейно в дебюте носил длительный изолированный характер. Другие сосудистые изменения (см. табл. 2) чаще всего встречались во II группе (p_{I-II}<0,01 и p_{II-III}<0,01). Статистически значимых различий по частоте сосудистых изменений в I и III группах выявлено не было. Однако следует отметить, что дигитальные рубчики и/или язвочки выявлялись у позитивных по анти-U1РНП больных реже, чем в группах сравнения, лишь у четверти из них отмечалось рецидивирующее течение, и только у 4 больных имелись дигитальные некрозы. Некрозы и язвы других локализаций также встречались относительно редко (у больных как с дигитальными сосудистыми изменениями, так и без них), поражение локализовалось преимущественно в области голени и стоп, в ряде случаев процесс носил выраженный стойкий характер.

Телеангиэктазии и остеолиз встречались в I и III группах с одина-

ковой частотой. Частота выявления капилляроскопических изменений в трех группах статистически значимо не различалась, хотя у части больных I группы (9%) такие изменения совсем отсутствовали.

Поражение ОДА было представлено патологией суставов, мышц, остеолитом и формированием сгибательных контрактур (см. табл. 2). В I группе изменения суставов встречались значимо чаще, чем во II и III ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$) и характеризовались наличием артралгий и синовитов, в большинстве случаев в дебюте заболевания, преимущественным вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии (на момент включения в исследование), повышением лабораторных воспалительных маркеров и быстрым купированием артралгий и синовитов после начала антиревматической терапии. У части больных поражение суставов оставалось ведущим проявлением на протяжении всего заболевания.

Патология мышц в I группе также встречалась чаще, чем в двух других ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$). При этом пациенты не всегда активно жаловались на слабость и боль в проксимальных группах мышц, однако при целенаправленном расспросе и мануальном мышечном тестировании выявлялись признаки миопатии. Мышечный синдром в основной группе имел мягкое течение, с незначительным снижением ММТ8, и только у небольшой части больных отмечалось повышение уровней мышечных ферментов и выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). Тринадцати из 28 больных с признаками поражения мышечной системы была проведена ЭНМГ, при которой у 10 были выявлены первично-мышечные изменения, чаще малоактивные.

Сгибательные контрактуры суставов кистей наиболее часто выявлялись во II группе, что, по-видимому, обусловлено не только более частым диффузным поражением кожи, но и вовлечением околоуставных и суставных тканей. Таким образом, поражение ОДА в I группе встречалось чаще в виде воспалительных изменений суставов и мышц, отражая воспалительную активность заболевания; склеротические изменения пальцев с формированием сгибательных контрактур, напротив, преобладали в группах сравнения.

Частота ИПЛ во II группе была значимо выше, чем в I ($p < 0,01$), а в I – выше, чем в III ($p < 0,01$), и составила соответственно 94; 67; 38% (см. табл. 2). В половине случаев поражение легких в I группе было выраженным и сопровождалось значительным снижением показателей легочных функциональных тестов (ДСЛ $< 55\%$ и ФЖЕЛ $< 70\%$). По данным ЭхоКГ в I группе чаще, чем в III, выявлялось повышение СДЛА ≥ 40 мм рт. ст. ($p_{I-III} < 0,03$). Это повышение у большинства ассоциировалось с наличием ИПЛ. Однако среднее значение СДЛА во всех трех группах статистически значимо не различалось. ЛАГ, подтвержденная данными катетеризации правых отделов сердца, была выявлена у 3 (4,6%) больных I группы и у 2 (4%) больных III группы. Признаки скле-

родермической кардиопатии были представлены нарушением ритма и проводимости сердца, снижением сократительной способности сердца и другими нарушениями. Они часто сочетались с коморбидной кардиальной патологией. При оценке поражения ССС учитывались все совокупные изменения на ЭКГ (нарушения ритма и проводимости, наличие ишемических и очагово-рубцовых изменений и др.) и ЭхоКГ (зоны гипокинеза, перикардит, диастолическая дисфункция левого желудочка). Различные признаки поражения ССС встречались более чем у 2/3 больных. По совокупной частоте проявлений значимых различий между группами не было. В группах I, II и III она составила 65; 74 и 68% соответственно. Поражение ЖКТ во II группе встречалось значимо чаще, чем в III ($p_{II-III} < 0,02$). Его частота в I и II, а также I и III группах существенно не различалась. Патология ЖКТ в основной группе была представлена преимущественно поражением пищевода (жалобы на изжогу, затруднение глотания, наличие гипотонии пищевода, эзофагита, подтвержденных по данным ЭГДС, в том числе у нескольких больных – пищевод Барретта), редко встречались изменения кишечника. Важно отметить, что за весь период заболевания у больных I и III групп не было зафиксировано ни одного случая развития склеродермической почки. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако ее частота во всех группах была сопоставима. Средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин. У 11% (7 из 65) больных I группы скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 80 мл/мин/м² (табл. 3), что, наиболее вероятно, было связано с коморбидными состояниями (хронический пиелонефрит, длительная гипертоническая болезнь и др.). Поражение ПНС (дистальная полинейропатия) редко встречалось во всех группах. Невралгия тройничного нерва выявлялась редко, с одинаковой частотой в I и II группах, и совсем не выявлялась в III группе.

У трети больных I и III групп присутствовал синдром Шегрена (СШ), при этом для основной группы было характерно наличие маломанифестного СШ – выраженность его клинических проявлений у них была незначительной, и жалобы на выраженную, стойкую сухость во рту и в глазах нередко отсутствовали.

При сравнении данных лабораторных исследований был отмечен ряд различий между пациентами исследуемых групп (см. табл. 3).

Как видно из табл. 3, у позитивных по анти-U1РНП больных значимо чаще, чем в двух других группах, выявлялись лейкопения и гипергаммаглобулинемия и реже отмечалось снижение СКФ. Повышение уровня СРБ и/или СОЭ в I и II группах отмечалось более чем в половине случаев, а в III группе встречалось реже, чем в I.

Таблица 3 Лабораторные изменения у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

Параметр	Группа			p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
	I	II	III			
Повышение уровня СРБ или СОЭ, n (%)	39 (60)	28 (56)	20 (40)	n/з	0,03	n/з
Лейкопения, n (%)	9 (14)	0	2 (4)	<0,01	0,07	n/з
Тромбоциты, •10 ⁹ /л, M±δ	258±85	301±85	265±87	<0,01	n/з	0,03
Повышение уровня гамма-глобулинов, n (%)	23/53 (43)	5/48 (10)	6/44 (14)	<0,01	<0,01	n/з
Снижение СКФ <80, n (%)	7 (11)	27 (54)	28 (56)	<0,01	<0,01	n/з

Не было выявлено значимых отличий по другим изученным показателям (уровню гемоглобина, тромбоцитов, частоте повышения уровня КФК, лактатдегидрогеназы, креатинина, протеинурии, гипокомплементемии). Несмотря на отсутствие значимых различий, следует отметить, что в I группе гипокомплементемия встречалась несколько чаще, чем во II и III (15; 4,5 и 4% соответственно; $p > 0,05$).

Данные иммунологического исследования представлены в табл. 4. Все обследованные больные имели повышение содержания АНФ, наиболее выраженное в I группе,

Таблица 4 Иммунологические показатели у больных сравниваемых групп, n (%)

Параметр	Группа			p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
	I	II	III			
Анти-U1РНП	65 (100)	0	0	<0,01	<0,01	н/з
АЦА	4 (6)	0	50 (100)	<0,01	<0,01	<0,01
Анти-Sc170	4 (6)	50 (100)	1 (2)	<0,01	н/з	<0,01
РФ	15 (23)	5 (10)	10 (24)	0,04	н/з	0,04
Анти-Ro	21 (41)	0	1 (5)	0,02	<0,01	н/з
Анти-La	5 (10)	0	0	н/з	0,06	н/з
Анти-дсДНК	20 (42)	3 (33)	4 (25)	н/з	н/з	н/з

Примечание. АНФ (Нер-2) – антнклеарный фактор на Нер-2 клетках, РФ – ревматоидный фактор, анти-Ro – антитела к SSA, анти-La – антитела к SSB, анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, анти-Jo1 – антитела к гистидил-тРНК-синтетазе.

Таблица 5 Частота различных аутоАТ и клинические ассоциации при ССД

Антитела	Частота, %	Форма заболевания	Клинические ассоциации	Прогноз
АЦА	20–38	Лимитированная	ЛАГ	Хороший прогноз
Анти-Sc170	15–42	Диффузная	Легочный фиброз, поражение сердца	Плохой прогноз
Анти-РНКП-III	5–31	«	Почечный криз, крепитация сухожилий, синовит, миозит, контрактуры суставов	Высокая смертность
Анти-U3РНП	4–10	«	Почечный криз, поражение сердца	Плохой прогноз, в особенности у афроамериканцев
Антитела к Th/То	1–13	Лимитированная	Легочный фиброз, почечный криз	Плохой прогноз
Антитела к U11/U12РНП	3,2	–	Феномен Рейно, поражение ЖКТ, легочный фиброз	Высокая смертность
Анти-U1РНП	2–14	Лимитированная	Феномен Рейно, отек кистей, миозит, СмЗСТ	Хороший прогноз
Антитела к РМ-Sc1	4–11	Перекрест с ПМ, лимитированная	Феномен Рейно, артрит, миозит, поражение легких, кальциноз, СШ	Хороший прогноз
Антитела к Ku	2–4	–	Миозит, артрит, контрактуры суставов	–
Антитела к hUBF(NOR 90)	<5	Лимитированная	Легкое вовлечение внутренних органов	Хороший прогноз
Антитела к Ro52/TRIM21	15–20	Ассоциация с другими СИРЗ	Дебют в более старшем возрасте, легочный фиброз	–

Примечание. СмЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани.

медиана 1/1280 для I группы и 1/640 для II и III групп ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-III} < 0,01$). В I группе одновременно с анти-U1РНП специфические для ССД аутоАТ (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались у 7 (11%) больных. У трех из них было сочетание анти-U1РНП с АЦА, у трех – с анти-Sc170 и у одного – с АЦА и анти-Sc170. Нужно отметить, что сочетание с анти-Sc170 встречалось преимущественно у больных с более низкими, а с АЦА – у пациентов с высокими титрами анти-U1РНП.

Особенностью I группы было более частое присутствие других аутоАТ, в частности анти-Ro и/или анти-La, что ассоциировалось с СШ. Наличие анти-дсДНК и РФ ассоциировалось с поражением суставов.

Обсуждение

Известно, что при ССД гиперпродукция определенных видов аутоАТ ассоциируется с различными клиническими проявлениями, примеры которых приведены в табл. 5 [3–6, 23]. Различные клинико-иммунологические субтипы ССД различаются по частоте и выраженности симптомов, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, а также прогнозу.

Клиническое значение анти-U1РНП при ССД мало изучено. Имеются данные о том, что антитела, направленные против рибонуклеопротеинов (как анти-U3РНП, так и анти-U1РНП), встречаются чаще у пациентов афроамериканского, чем кавказского происхождения (соответственно 16 и 7%) [24]. Дебют у анти-U1РНП-положительных лиц отмечается в относительно молодом возрасте (в среднем 33 года), а особенностью клинической картины является развитие выраженных миозита и артрита [25]. Эти данные подтверждались и результатами нашего исследования. Так, в основной группе пациенты были достоверно моложе, чем в группах сравнения, а в клинической картине преобладало поражение ОДА в виде артрита и миозита. Некоторые авторы связывают позитивность по анти-U1РНП с повышенным риском развития фиброза легких [24, 25], в то время как другие указывают, что она коррелирует с развитием изолированной ЛАГ [15]. При этом пациенты с анти-U1РНП были более молодыми, клинически ЛАГ у них была выражена меньше (I–II функциональный класс по NYHA), а ДСЛ и выживаемость были выше по сравнению с анти-U1РНП-негативными пациентами [26]. Анти-U1РНП присутствовали у 11% пациентов

с СИРЗ-ассоциированной ЛАГ, среди которых смертность была ниже, чем при сочетании ЛАГ с любым другим типом антител (отношение рисков 0,34) [26]. В многофакторном анализе позитивность по анти-U1РНП также была связана с уменьшением смертности (отношение рисков 0,44), независимо от поражения легких, пола и возраста [26]. Таким образом, наличие анти-U1РНП, как правило, предполагает лучший прогноз при СИРЗ-и ССД-ассоциированной ЛАГ. В то же время имеются данные о том, что ЛАГ является самой частой причиной смерти у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП [27]. Несмотря на преобладание в исследуемой нами группе лимитированной формы заболевания, для которой в большей степени, чем для диффузной формы, характерно развитие ЛАГ, она была выявлена у 11% больных, что сопоставимо с частотой ЛАГ при ССД в целом.

Клиническая картина больных ССД, позитивных по анти-Sc170 и АЦА, хорошо изучена. В данной работе эти фенотипы сравнивались с малоизученным вариантом, негативным по «специфичным» для ССД аутоАТ, но позитивным по анти-U1РНП. Были выявлены определенные различия между основной группой, позитивной по анти-U1РНП, и группами сравнения. К ним относятся мало-выраженное и более мягкое поражение кожи, что чаще встречается при хроническом течении лимитированной формы ССД (низкий кожный счет, часто отек кистей, отсутствие гиперпигментации, кальциноза мягких тканей). При этом выявлена высокая частота поражения легких, что более характерно для больных, позитивных по анти-Sc170 и с диффузной формой, но патология сердца встречалась реже, чем при этом фенотипе болезни. В клинической картине, несмотря на давность заболевания и длительную активную терапию, чаще встречалось поражение мышц и суставов, а также гематологические нарушения (лейкопения). Для основной группы специфическое поражение почек было не характерно, а снижение СКФ и протеинурия отмечались редко. В исследуемых группах не было выявлено значимых различий по частоте сосудистых изменений, а также по большинству лабораторных показателей.

Ранее нами при анализе группы больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, была впервые отмечена высокая частота СШ (33%) [16]. В то же время выраженность клинических проявлений «сухого» синдрома у них была незначительной и жалобы на стойкую сухость во рту и в глазах нередко отсутствовали. При этом часто выявлялись анти-Ro и РФ, что может быть обусловлено высокой частотой СШ в этой группе больных. Частота СШ при разных фено-

типах ССД не изучалась, однако известно, что СШ при ССД встречается в 13–30% случаев, преимущественно у больных с лимитированной формой и позитивных по АЦА [28].

Более 80% больных основной группы и больные, позитивные по АЦА, имели лимитированную форму болезни и хроническое течение, а кардинальный признак ССД – поражение кожи – был выражен у них очень незначительно. Больные основной группы имели более высокую воспалительную активность, по-видимому, связанную с клинически манифестными артритом и воспалительной миопатией. Как отмечалось ранее, в основе патогенеза ССД лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии, однако в исследуемой группе наиболее ярко был выражен воспалительный компонент. Следует отметить более высокую дозу ГК и более частое применение иммуносупрессантов при включении в исследование, что косвенно свидетельствует о необходимости длительной и более активной терапии в группе, позитивной по анти-U1РНП. При этом отсутствие в ней специфического поражения почек предполагает возможность назначения более высоких доз ГК больным с активными воспалительными проявлениями, в частности миозитом, синовитом, повышением СОЭ, уровня СРБ и температуры.

Заключение

В целом, группа больных, позитивных по анти-U1РНП, характеризовалась типичным спектром проявлений ССД, однако по их частоте и выраженности существенно отличалась от известных фенотипов. Это позволяет обсуждать выделение отдельного клинико-иммунологического фенотипа ССД, позитивного по анти-U1РНП. Необходимо его дальнейшее изучение для уточнения тактики ведения и прогноза заболевания в этой группе 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 плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermicheskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)].
2. 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
3. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-23 [Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423
4. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-38 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):324-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338

5. 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 scleroderma systematica: 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
6. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56-63. doi: 10.1272/jnms.84.56
7. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al. The association of anti-nuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:534-40. doi: 10.1093/rheumatology/keg170
8. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1045-52. doi: 10.1002/art.38994
9. Moynadeh 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
10. Jung M, Baron M, Hudson M, et al. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):217-20. doi: 10.3109/03009742.2013.868512
11. Hoffmann AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in Large, Well-defined Cohorts of SSc and Mixed Connective Tissue Disease. *J Rheumatol*. 2015;42:60-3. doi: 10.3899/jrheum.140047
12. 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
13. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
14. 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;30:332-46. doi: 10.1053/sarh.2001.20268
15. 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
16. Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией позитивных по антителам к рибонуклеопротеину. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):539-44 [Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):539-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544
17. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015;24(10):1057-66. doi: 10.1177/0961203315575586
18. Brahms H, Raker VA, van Venrooij WJ, et al. A major, novel systemic lupus erythematosus autoantibody class recognizes the E, F, and G SmsnRNP proteins as an E-F-G complex but not in their denatured states. *Arthritis Rheum*. 1997;40:672-82. doi: 10.1002/art.1780400412
19. Lokesh S, Kadavanu T, Raghupathy, et al. A Rare Case of Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) with Intricate Features of Lupus, Polymyositis and Rheumatoid Arthritis Presenting with Severe Myositis. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):5-7.
20. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23 [Desinova OV, Starovoytova MN, Guseva IA, et al. Features of systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome (SS-RA overlap syndrome). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23
21. Brennan P, Silman A, Black C and the UK Scleroderma Study Group. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1992;31:457-60. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
22. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 150-66 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 150-66 (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
23. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis?: News and perspectives. *J Scler Relat Disord*. 2018;3(3):201-13. doi: 10.1177/2397198318783930
24. Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9): 2986-994. doi: 10.1002/art.34482
25. 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(2):383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x
26. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM. Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2016;68:484-93. doi: 10.1002/art.39432
27. Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol*. 1991;18:1511-9.
28. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exper Rheumatol*. 2013;31:272-80.