

Особенности течения системного аутоиммунного заболевания, ассоциированного с антителами к Ku-антигену (описание двух клинических случаев)

А.В. Торгашина, А.Н. Хелковская-Сергеева, А.О. Абдыкеримов, А.Р. Хальметова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a

Контакты: Торгашина Анна Васильевна, anna.torgashina@gmail.com
Contacts: Anna Torgashina, anna.torgashina@gmail.com

Поступила 21.09.2023
Принята 05.07.2024

Антитела к Ku антигену (анти-Ku) — особый тип миозит-ассоциированных антител, характерных для пациентов с перекрестным синдромом системной склеродермии и иммуновоспалительной миопатии, а также встречающихся при других аутоиммунных заболеваниях. Пациенты с данными антителами имеют клинико-лабораторные особенности заболевания. Впервые в отечественной литературе представлены описания двух клинических случаев развития перекрестного синдрома, ассоциированного с анти-Ku. Проанализированы особенности течения заболевания и ответа на различные варианты иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: анти-Ku антитела, перекрестный синдром, системная склеродермия, синдром Шегрена, миозит, интерстициальное поражение легких

Для цитирования: Торгашина АВ, Хелковская-Сергеева АН, Абдыкеримов АО, Хальметова АР. Особенности течения системного аутоиммунного заболевания, ассоциированного с антителами к Ku-антигену (описание двух клинических случаев). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):435–440.

FEATURES OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASE ASSOCIATED WITH ANTI-KU ANTIBODIES (DESCRIPTIONS OF TWO CLINICAL CASES)

Anna V. Torgashina, Anna N. Khelkovskaya-Sergeeva, Askat O. Abdykerimov, Alsu R. Khalmetova

Anti-Ku antibodies are a special type of myositis-associated antibodies that are characteristic of patients with the overlap syndrome of systemic scleroderma and immune-inflammatory myopathy, as well as occurring in other autoimmune diseases. Patients with these antibodies have their own clinical and laboratory features of the disease and can be identified as a separate anti-Ku syndrome.

For the first time in the domestic literature, descriptions of two clinical cases of the development of a cross syndrome associated with anti-Ku antibodies are presented. The features of the course of the disease and the response to various options for immunosuppressive therapy were analyzed.

Key words: anti-Ku antibodies, overlap syndrome, scleroderma, Sjögren's syndrome, myositis, interstitial lung disease

For citation: Torgashina AV, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Abdykerimov AO, Khalmetova AR. Features of systemic autoimmune disease associated with anti-Ku antibodies (descriptions of two clinical cases). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):435–440 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-435-440

Иммуновоспалительные миопатии (идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)) представляют собой гетерогенную группу системных заболеваний, характеризующихся иммуноопосредованным поражением скелетных мышц и частым вовлечением в патологический процесс других органов и систем (легких, кожи, суставов) при наличии миозит-специфических аутоантител (табл. 1) [1]. Аутоантитела, как правило, присутствуют у 2/3 пациентов с ИВМ. В настоящее время принято выделять миозит-специфические антитела, характерные исключительно для ИВМ (антитела к Mi2, Jo-1 и прочие), а также миозит-ассоциированные антитела, включая антитела к PM/Scl (анти-PM/Scl, U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), Ku-антигену (анти-Ku)), которые выявляются не только при ИВМ, но и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная

волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена (БШ) и ревматоидный артрит (РА) [2].

Таблица 1. Миозит-специфические и миозит-ассоциированные аутоантитела

№	Идиопатические воспалительные миопатии	Аутоантитела к
1	Overlap-миозит	Sm, Ku, Pm/Scl, РНП, Centr, Scl-70, Ro, La, ДНК, AMA-M2
2	Дерматомиозит	Mi-2, NXP, TIF-1γ, SAE, MDA-5.
3	Некротизирующая миопатия	SRP, HMGCR
4	Антисинтетазный синдром	Jo-1, Pl-7, Pl-12, Zo, Ha, Ks.
5	Спорадический миозит с включениями	SNT1A

Анти-Ku представляют собой особую подгруппу митоз-ассоциированных аутоантител, выявляемых у пациентов с ИВМ и с другими аутоиммунными заболеваниями. Анти-Ku обнаруживаются методом иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноэлектрофореза (ИЭФ) [3]. Количественное определение анти-Ku методами ИФА и ИЭФ в Российской Федерации в настоящее время не применяется.

Анти-Ku впервые упоминаются в 1981 г. японскими авторами, описавшими случай сочетания полимиозита с ССД [4]. Некоторое время анти-Ku считались маркером именно этого перекрестного синдрома. Впоследствии стало ясно, что они обнаруживаются при широком спектре заболеваний соединительной ткани, включая идиопатический фиброз легких, ССД, БШ [5, 6]. Феномен Рейно (ФР), поражение мышц и суставов являются наиболее частыми клиническими проявлениями, ассоциирующимися с анти-Ku. Данные клинические проявления не являются специфическими и наблюдаются также у пациентов с антителами к Jo-1.

При использовании иммуноблоттинга анти-Ku у пациентов с ИВМ выявляются в 2–33% случаев [7, 8]. Частота выявления анти-Ku при заболеваниях соединительной ткани зависит от ряда факторов, включая тип аутоиммунного заболевания, этническую принадлежность и прочие [9]. Например, у пациентов с ИВМ средиземноморского региона частота выявления анти-Ku составляет 12,5%, а в канадской популяции – 23% [10, 11]. Самая высокая частота анти-Ku была зарегистрирована у больных из Японии и афроамериканцев [12–14]. У пациентов с перекрестным синдромом ПМ и ССД она составляла 19% при использовании иммуноблоттинга.

Анти-Ku относятся к числу антинуклеарных антител, поэтому наличие анти-Ku у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями сопровождается позитивностью и по антинуклеарному фактору (АНФ) Нер-2 [15]. Анти-Ku могут быть единственным вариантом аутоантител, обнаруженным у пациента или могут сочетаться с различными другими аутоантителами. Сообщалось о частом выявлении анти-Ku в комбинации с антителами к Sm (анти-Sm), Ro (анти-Ro/SSA) и La (анти-La/SSB) антигенам [16].

Проведенный L. Spielmann и соавт. [17] кластерный анализ позволил выделить две редко пересекающиеся подгруппы пациентов, позитивных по анти-Ku: с антителами к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и с повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК). Первая подгруппа отличается высокой частотой развития цитопений, эритемы в области скул, повышенным риском развития гломерулонефрита и по клиническому проявлению схожа с СКВ, в то время как во второй подгруппе отмечается более высокий риск развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

Антиген Ku (Ku70/Ku80) представляет собой ДНК-связывающий белок, который играет фундаментальную роль в репарации двухцепочечной ДНК [18]. Двухцепочечные разрывы, возникающие под влиянием тех или иных патологических воздействий, – самые опасные повреждения ДНК, поскольку они приводят к потере генетической информации и хромосомным перестройкам [19]. Кроме того, рядом с разрывом могут появиться дополнительные повреждения, в результате чего возникает кластерное повреждение, которое невозможно исправить без серьезного ущерба для ДНК [20]. В репарации двухцепочечных разрывов



Рис. 1. Механизм репарации ДНК и образование анти-Ku

участвуют два основных механизма: гомологичная рекомбинация (в активно делящихся клетках, где в качестве матрицы для повторного синтеза участка ДНК используется его копия) и нехомологичное соединение концов (НСК), менее точный, но более универсальный способ. В процессе НСК две молекулы Ku-антигена, подобно двум половинкам магнитной застёжки, сближают двухцепочечные концы ДНК в месте разрыва, удерживают их во время репарации и служат «платформой» для репарации разрывов ДНК другими белками [21]. Вероятно, при выработке анти-Ku нарушаются процессы репарации ДНК, что сопровождается перестройками, которые приводят, в том числе, к развитию тяжелой аутоиммунной патологии (рис. 1) [22].

Анализ данных литературы свидетельствует о недостаточности сведений об этих аутоантителах и о необходимости дальнейшего исследования клинических фенотипов, ассоциированных с ними. В статье мы приводим собственные наблюдения течения заболевания у двух пациентов, позитивных по анти-Ku, анализируем основные клинические проявления и эффективность различных вариантов иммуносупрессивной терапии.

Пациентка Е., 42 года, дебют заболевания 9 лет назад с появления феномена Рейно, полинейропатии кистей и стоп, артрита, проксимальной мышечной слабости и сухого синдрома. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты, за медицинской помощью не обращалась. В связи с постепенным началом заболевания к ревматологу обратилась только через 5 лет. За это время заболевание прогрессировало, развились полиартрит, выраженная проксимальная мышечная слабость с невозможностью поднять голову от подушки, встать на пятки. По результатам иммунологического обследования: АНФ – 1:10240 (норма <1/160) (цитоплазматический тип свечения); ревматоидный фактор (РФ) – 176 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); анти-дсДНК >200 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл); анти-Ro/SSA (+++); Th/To (+); анти-Ku (+++); КФК – 933 Ед/л (норма 24–190 Ед/л); проба Кумбса (+). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выраженные изменения не обнаружены. Состояние трактовано в рамках системного заболевания соединительной ткани. Была назначена поликомпонентная иммуносупрессивная терапия с применением пульс-терапии метилпреднизолоном

и циклофосфамидом, преднизолон *per os* в дозе 50 мг/сут. с последующим медленным снижением. Суммарно пациентка получила 9 г циклофосфамида, после чего препарат был отменен, инициирована терапия метотрексатом и гидроксихлорохином. На фоне снижения дозы глюкокортикоидов (ГК), несмотря на прием метотрексата и гидроксихлорохина, заболевание прогрессировало, появилась одышка, язвочки на кончиках пальцев стоп. Сухость во рту усилилась, сформировалась адентия, рецидивировал сиаладенит, появилась сухость в глазах. По данным МСКТ органов грудной клетки через 9 лет от начала заболевания выявлен интерстициальный пневмонит.

Пациентка впервые была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. По данным клинико-лабораторного обследования подтвержден диагноз перекрестного синдрома: полимозит согласно критериям A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [23] — мышечная слабость, первично-мышечные изменения по данным электромиографии (ЭМГ), повышение уровня КФК до 1562 ед/л; ССД согласно критериям 2013 г. [24] — плотный отек кистей, ФР, капилляроскопические изменения; БШ согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [25] с поражением слюнных желез (рецидивирующие паротиты, стойкий сиаладенит левой околоушной железы, ксеростомия, полная адентия, сиаладенит по результатам биопсии малых слюнных желез), поражением слезных желез (гиполакримия 2-й степени), внежелезистыми проявлениями (ИЗЛ, буллезные изменения легких). Выявлены иммунологические нарушения (анти-Ro/SSA > 200,0 Ед/мл; РФ — 197 Ед/мл; АНФ-Нер2 — 1/2560; гипериммуноглобулинемия: IgG — 25,5 г/л; анти-Ku (+++)), высокая активность заболевания. Учитывая недостаточный эффект от высоких доз ГК (50 мг/сут.), циклофосфамида (суммарно 9000 мг) и принимая во внимание сохраняющуюся воспалительную активность, было принято решение начать лечение ритуксимабом 2000 мг суммарно в сочетании с микофеналатом мофетиллом (ММФ) 2000 мг/сут. На фоне терапии в течение 6 месяцев отмечена положительная динамика: уменьшились боль и скованность в суставах, купирован артрит, снизилась лабораторная активность (уровень КФК уменьшился с 1562 до 199 Ед/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — с 88 до 16 мм/ч), дозу ГК удалось снизить до минимальной поддерживающей — 4 мг метилпреднизолона в сутки.

Резюме

У пациентки Е. 42 лет. имеет место сочетание ИВМ, ССД и БШ. Особенностью случая является высокая резистентность к проводимой терапии. Несмотря на лечение высокими дозами ГК (максимально 50 мг/сут.) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклофосфамид, гидроксихлорохин), длительное время сохранялась высокая клинико-лабораторная активность. Только через 6 месяцев после назначения анти-В-клеточной терапии с сохранением деплеции В-клеток в сочетании с ММФ удалось добиться снижения воспалительной активности, нормализации СОЭ, содержания КФК и С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, у пациентки были купированы мышечная слабость и артрит, увеличилась двигательная активность.

Пациентка О., 68 лет, дебют заболевания 6 лет назад с сухого синдрома, появления геморрагической сыпи на коже конечностей, артрита, ФР. К врачам не обращалась, терапию не получала. Ухудшение состояния через 5 лет — развитие левостороннего паротита, высокой воспалительной активности (лейкоцитоз до 13,84 тыс.; СОЭ — 65 мм/ч; СРБ — 768 мг/л (норма до 5 мг/л); общий белок — 104,1 г/л (норма 66–87 г/л); γ -глобулин — 37,9% (норма до 19%); КФК — до 370 Ед/л (норма 24–190 Ед/л); КФК-МВ — 39,2 Ед/л (норма до 25 Ед/л)). При иммунологическом обследовании: IgG — 34,5 г/л (норма 7–16 г/л); С4 — 0,074 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), АНФ-Нер2 — 1/1280; обнаружены анти-Ku (+++); РФ — 8192 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл). Антитела к Scl-70, РНП-70, Jo-1 анти-дс-ДНК, анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, антицентромерные антитела, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не были выявлены. В это же время развивается ИЗЛ. При МСКТ органов грудной клетки выявлены уплотнения по типу матового стекла, усиление и деформация легочного рисунка по интерстициальному типу в базальных отделах легких. При эхокардиографии обнаружен незначительный выпот в полости перикарда. Капилляроскопия — миопатический тип в сочетании со склеродермическими изменениями.

Согласно международным критериям, установлен диагноз перекрестного синдрома — полимиозит: проксимальная мышечная слабость, повышение уровня КФК, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), первично-мышечные изменения по данным ЭМГ. Выявлены ССД (лимитированная форма), склеродактилия, ФР, ИЗЛ (DLC0c 52%), поражение сердца (миокардит, нарушение ритма сердца — частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия). БШ высокой активности с поражением слюнных желез (сиаладенит по результатам биопсии, ксеростомия III степени), глаз (сухой кератоконъюнктивит, эпителиальная дистрофия I–II-й стадии, гиполакримия 2–3-й степени), поражением сосудов (рецидивирующая поликлональная гипергаммаглобулинемическая пурпура). Иммунологические изменения: анти-Ku, позитивность по РФ и АНФ-Нер2.

Проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом (суммарная доза 7600 мг). Несмотря на массивную иммуносупрессивную терапию, сохранялись геморрагические высыпания на верхних и нижних конечностях, кашель, одышка при физической нагрузке, отрицательная динамика по данным МСКТ органов грудной клетки (рис. 2), стойкое увеличение правой околоушной слюнной железы (рис. 3). В связи с поздним выявлением на наличие лимфопролиферативного заболевания была проведена биопсия увеличенной железы. По результатам морфологического, иммуногистохимического исследования верифицирован хронический сиаладенит с формированием MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). При лабораторном обследовании обращало на себя внимание повышение СОЭ до 140 мм/ч, уровня общего белка до 90 г/л (норма до 87 г/л), повышение γ -фракции белков до 30%, ЛДГ — до 313 Ед/л, КФК — до 1167 Ед/л (норма до 190 Ед/л), СРБ — до 52 мг/л, РФ — до 1050 МЕ/мл, IgG — до 28 г/л (норма до 17 г/л).

На данном этапе была инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг внутривенно (в/в) капельно с предварительным проведением плазмафереза № 3, в/в введением циклофосфамида 800 мг. В дальнейшем терапия

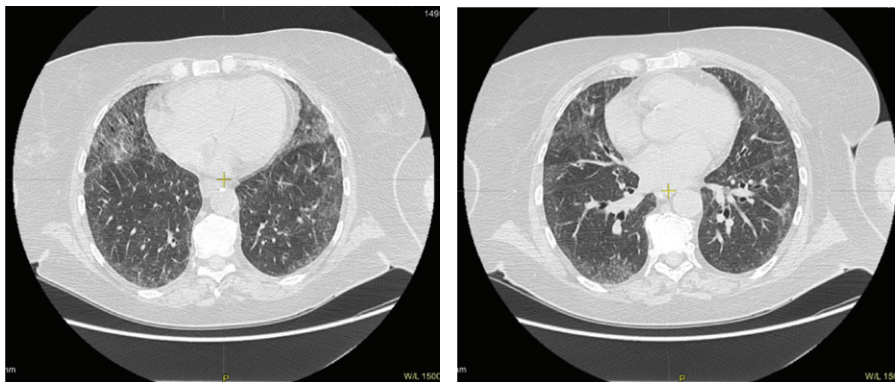


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациентки О. (2019 г.) до начала регулярной терапии ритуксимабом: интерстициально-фиброзные изменения обоих легких с наличием тракционных бронхоэктазов преимущественно в нижних отделах; расширение пищевода; признаки легочной гипертензии



Рис. 3. Пациентка О.: стойкий сиаладенит, наличие MALT-ткани по результатам биопсии околоушной железы

циклофосфамидом и ритуксимабом была продолжена. За весь период болезни пациентка получила суммарно 20 800 мг циклофосфамида, в дальнейшем препарат был заменен на ММФ. После нескольких лет непрерывной терапии ритуксимабом с соблюдением деплеции В-лимфоцитов в сочетании с ММФ 2 г/сут. состояние пациентки стабилизировалось: паротит не рецидивировал, купировались нарушения ритма, васкулит, артралгии, увеличилась мышечная сила, уменьшилась слабость, нормализовались лабораторные показатели: СОЭ, СРБ, КФК.

Резюме

Пациентка с перекрестным синдромом с сочетанием ССД лимитированной формы, полимиозита и БШ, ассоциированных с анти-Ку. Течение заболевания сопровождалось тяжелым поражением легких и сердца, рецидивирующим васкулитом. Отмечался недостаточный эффект терапии циклофосфамидом и ГК. Непрерывная терапия ритуксимабом в сочетании с ММФ в течение нескольких лет позволяет сохранять низкую активность заболевания с нормализацией сердечного ритма, без рецидивов сиаладенита и прогрессирования ИЗЛ.

Обсуждение

Несмотря на то, что анти-Ку обнаруживаются при широком спектре аутоиммунных заболеваний, их рассматривают в первую очередь в качестве маркера перекрестного синдрома ИВМ/ССД [26]. Особенностью представленных в статье случаев является наличие у пациентов БШ в сочетании с перекрестным синдромом ИВМ/ССД. Сухой синдром был одним из первых клинических проявлений у обеих пациенток.

В литературе описано не более 50 случаев сочетания БШ с анти-Ку. Только 18 из них соответствуют современным критериям синдрома Шегрена ACR/EULAR 2016 г. [25]. Большинство таких случаев представлены в исследовании L. Spielmann и соавт. [17], в то время как в других работах по Ку-синдрому представлены лишь единичные случаи БШ. В отличие от большинства случаев, описанных в литературе, у одной из наблюдавшихся нами пациенток отсутствовали анти-Ro/SSA и анти-La/SSB и имелись лишь изолированные анти-Ку при высокочувствительном титре

АНФ, однако она полностью соответствовала последним критериям БШ ACR/EULAR 2016 г.

Важно отметить также прогрессивное начало заболевания в обоих случаях. От первых симптомов до развернутой клинической картины и обращения к ревматологу прошло около 5 лет. В то же время развернутая картина заболевания отличалась рефрактерным к терапии течением и требовала назначения массивной иммуносупрессивной терапии с применением ритуксимаба для купирования клинико-воспалительной активности.

По некоторым данным, пациенты с анти-Ку имеют особый клинический фенотип, позволяющий отличить их не только от больных дерматомиозитом, антисинтетазным синдромом, миозитом с включениями, но и от пациентов с другими миозит-ассоциированными антителами, такими как анти-Pm/Scl или анти-U1RNP. Например, для пациентов с анти-Ку характерен особый паттерн поражения мышц с вовлечением не только проксимальных, но и дистальных групп мышц конечностей. Кроме того, более чем у половины пациентов, позитивных по анти-Ку, развивается ИЗЛ. В отличие от больных дерматомиозитом, для данной группы пациентов не свойственно наличие таких вариантов поражения кожи, как папулы Готтрона или гелиотропная эритема и кальциноз [2]. В представленных нами случаях не отмечалось особого паттерна мышечного поражения, не было вовлечения дистальных групп мышц.

ССД у пациентов с анти-Ку также имеет свои особенности. Данный вид антител преимущественно встречается при лимитированной форме ССД, а не при диффузной [26, 27]. ССД в таких случаях характеризуется меньшим количеством дигитальных язв при выраженной клинической симптоматике миозита, высокой частоте артрита и ИЗЛ по сравнению с изолированной ССД с антицентромерными антителами [23].

Трудности в диагностике пациентов с анти-Ку возникают, поскольку часть из них не соответствуют имеющимся критериям и наблюдаются с диагнозом недифференцированного заболевания соединительной ткани (НЗСТ), либо потому что такие пациенты соответствуют критериям нескольких заболеваний соединительной ткани одновременно [2, 27]. Исследование Н.М. Cooley и соавт. [6] включало 24 больных с анти-Ку, 9 из них соответствовали критериям СКВ, 4 – критериям ССД, 1 – критериям

дискоидной волчанки, 3 — критериям РА, и у 7 было диагностировано НЗСТ. В этой группе у 19 из 24 пациентов наблюдался ФР, у 15 — артрит (но только у одного артрит был эрозивным), у 11 были симптомы пищевода-ного рефлюкса. У всех пациентов обнаружены анти-нуклеарные антитела в титре более 1/640 методом непрямой иммунофлуоресценции, у трех выявлены также анти-Ro/SSA, у двух — анти-U1RNP, у одного — антитела к топоизомеразе-1 и анти-Ro/SSA. I. Cavazzana и соавт. [28], анализировали распространенность и клинические особенности позитивных по анти-Ku пациентов. Основными клиническими признаками, обнаруженными у этих пациентов, были ИЗЛ, миозит, суставные симптомы, ФР и сухость. Анти-Ku были обнаружены лишь в 2% случаев при исследовании 7239 АНФ-положительных сывороток и выявлялись у 2% пациентов с диагнозом ССД, у 1,8% — с диагнозом СКВ и у 1,8% — с диагнозом НЗСТ, несколько реже — при БШ и РА. Изолированные анти-Ku были обнаружены примерно в 47% случаев. Интересно отметить, что в первом из представленных нами случаев, помимо анти-Ku, у пациентки были выявлены анти-Ro/SSA и анти-дсДНК в высоких титрах, в то время как во втором случае определялись только анти-Ku.

Особенностью представленных нами случаев является полисиндромность и сочетание у больных перекрестного синдрома (ПМ, ССД, БШ) с анти-Ku. При этом диагноз каждой нозологической формы, входящей в перекрестный синдром, был достоверным. В обоих клинических случаях наблюдалась недостаточная эффективность высоких доз ГК и иммуносупрессивных препаратов, при этом хороший терапевтический эффект отмечен лишь на фоне длительной анти-В-клеточной терапии в сочетании с ММФ. В работе М. Casal-Dominguez и соавт. [2] упоминаются варианты терапии пациентов с различными формами миозита, в том числе с анти-Ku, однако, к сожалению, информация по эффективности этих методов терапии никак не представлена. Имеются сведения о легком течении воспалительной миопатии и высокой эффективности ГК в отношении поражения мышц у пациентов с анти-Ku, при этом поражение легких является тяжелым и рефрактерным к ГК, как и у пациентов с анти-PM/Scl [20]. В представленных нами случаях тяжесть состояния и рефрактерность к ГК были обусловлены в основном не мышечными проявлениями, а васкулитом, кардитом, прогрессирующим поражением легких и прогрессированием БШ с развитием стойкого

сиаладенита в одном случае и сиаладенита с MALT-тканью в другом.

Таким образом, рефрактерный к терапии перекрестный синдром с сочетанием у одного больного, позитивного по анти-Ku, различных аутоиммунных заболеваний, включая ИВМ, ССД и БШ, может быть обозначен как анти-Ku синдром.

Анти-Ku синдром должен быть заподозрен при наличии у больного ССД более мягкого фенотипа кожного и сосудистого поражения, высокого титра крапчатого АНФ, часто с ядрышковым рисунком, но в отсутствии других специфичных для ССД антител. При выявлении анти-Ku важно провести скрининговое обследование на ИЗЛ [29].

Ввиду отсутствия крупных клинических исследований, данных о клинико-лабораторных особенностях течения заболевания, ответа на иммуносупрессивную терапию пациентов с анти-Ku синдромом явно недостаточно. В представленных клинических примерах мы показываем, что анти-Ku-позитивные пациенты с ПМ, ССД или другими аутоиммунными патологиями имеют особый фенотип заболевания с неблагоприятным прогнозом, отличающийся высоким риском развития тяжелых органных поражений, резистентностью к ГК и цитостатическим препаратам.

Учитывая, что различные миозит ассоциированные антитела определяют разные клинические фенотипы, можно предположить, что в будущих схемах классификации ИВМ синдром анти-Ku будет признан отдельным подтипом миозита наряду с синдромом анти-PM/Scl и синдромом анти-U1RNP.

Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания по теме FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6) «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Прозрачность исследования

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:859-890.
2. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Derfoul A, Graf R, Michelle H, Albayda J, et al. The phenotype of myositis patients with anti-Ku autoantibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):728-734. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.012
3. Belizna C, Henrion D, Beucher A, Lavigne C, Ghaali A, Lévesque H. Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):691-694. doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.020
4. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, Inada S, Yoshida S, Homma M. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis — scleroderma overlap. *J Clin Invest*. 1981;68:611-620.
5. Mimori T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies — A serologic marker of overlap syndrome? *Intern Med*. 2002;41(12):1096-1098. doi: 10.2169/internalmedicine.41.1096
6. Cooley HM, Melny BJ, Gleeson R, Greco T, Kay TW. Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J Rheumatol*. 1999;26:563-567.
7. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Tonello M, Bendo R, et al. Gli anticorpi miosite specifici e miosite associati nelle miopatie infiammatorie idiopatiche: Studio sierologico di 46 pazienti [Myositis specific and myositis associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: A serologic study of 46 patients]. *Reumatismo*. 2005;57(1):22-28. (In Italian). doi: 10.4081/reumatismo.2005.22
8. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2006;55(5):791-798. doi: 10.1002/art.22237

9. Yaneva M, Arnett FC. Antibodies against Ku protein in sera from patients with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 1989;76:366-372.
10. McClain MT, Ramsland PA, Kaufman KM, James JA. Anti-Sm autoantibodies in systemic lupus target highly basic surface structures of complexed spliceosomal autoantigens. *J Immunol*. 2002;168(4):2054-2062. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.2054
11. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: Insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R78. doi: 10.1186/ar2276
12. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1507-1518. doi: 10.1002/art.1780390910
13. Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JA, Homma M. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):449-456. doi: 10.1002/art.1780350415
14. Wang J, Satoh M, Kabir F, Shaw M, Domingo MA, Mansoor R, et al. Increased prevalence of autoantibodies to Ku antigen in African American versus white patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2367-2370. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2367::aid-art400>3.0.co;2-i
15. Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E, Bizzaro N. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: Is it time to change? *Autoimmun Rev*. 2007;6(6):359-365. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.009
16. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D, Quinzanini M, Viardi L, Ghirardello A, et al. Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: Clinical and serological evaluation of 14 patients. *J Rheumatol*. 2002;29:1393-1397.
17. Spielmann L, Nespola B, Séverac F, Andres E, Kessler R, Guffroy A, et al. Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities with different outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1101-1106. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214439
18. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. The mechanism of vertebrate nonhomologous DNA end joining and its role in V(D)J recombination. *DNA Repair*. 2004;3:817-826.
19. Schild-Poulter C, Su A, Shih A, Kelly OP, Fritzler MJ, Goldstein R, et al. Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):165-171. doi: 10.1093/rheumatology/kem338
20. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonneuve T, Grenier P, Charuel JL, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(2):95-102. doi: 10.1097/MD.0b013e31824d9cec
21. Kishi T, Miyamae T, Morimoto R, Ishiguro N, Hamaguchi Y, Fujimoto M, et al. Childhood-onset anti-Ku antibody-positive generalized morphea with polymyositis: A Japanese case study. *Pediatr Dermatol*. 201532(5):e224-e225. doi: 10.1111/pde.12644
22. Meek K, Gupta S, Ramsden DA, Lees-Miller SP. The DNA-dependent protein kinase: The director at the end. *Immunol Rev*. 2004;200:132-141. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00162.x
23. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-347.
24. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall L, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
26. Fredi M, Cavazzana I, Quinzanini M, Taraborelli M, Cartella S, Tincani A, et al. Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(7):672-677. doi: 10.1177/0961203314524850
27. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80-93. doi: 10.1186/ar628
28. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus*. 2008;17(8):727-732. doi: 10.1177/0961203308089442
29. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, Proudman S, Walker J, Stevens W, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: Clinical associations. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4713. doi: 10.1097/MD.0000000000004713

Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Хелковская-Сергеева А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>

Абдыкеримов А.О. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1444-5376>

Хальметова А.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>