

Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину

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

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 23.01.19

Среди пациентов, соответствующих критериям системной склеродермии (ССД), имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но имеются антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1RNP). Клиническое значение этого вида антиядерных антител при ССД не ясно. Наличие анти-U1RNP представляет большой интерес, так как они не только присутствуют при других ревматических заболеваниях, но и рассматриваются как маркер смешанного заболевания соединительной ткани.

Цель исследования – выявить частоту анти-U1RNP у больных ССД и дать клиническую и лабораторную характеристику больных, позитивных по этим антителам.

Материал и методы. Обследовано 330 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR 2013), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г. Анти-U1RNP определялись иммуноферментным методом (референсные значения 0–25 Ед/мл).

Результаты и обсуждение. Анти-U1RNP обнаружены у 65 (19,7%) больных ССД (85% были высокопозитивными, 15% – низкопозитивными). Группа включала 8 мужчин и 57 женщин, средний возраст – 46 ± 14 лет. Давность болезни составила $11 \pm 7,9$ года. Поражение кожи было минимальным, 59 (91%) больных имели лимитированную форму болезни с наличием отека кистей (склередема) в 40% и склеродактилии – в 60% случаев. Феномен Рейно присутствовал у всех больных. В половине случаев наблюдались периферические ишемические нарушения: дигитальные рубчики и/или язвочки (43%), а также некрозы и язвы других локализаций, которые встречались относительно редко (8%). Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) было обнаружено в 63% случаев. Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 40 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено в 26% случаев и преимущественно ассоциировалось с наличием ИПЛ, у трех больных была подтверждена легочная артериальная гипертензия. Поражение пищевода было обнаружено у 61% пациентов. У трети больных имелись признаки склеродермической кардиопатии. Особенностью группы являлось частое поражение опорно-двигательного аппарата: суставов (артралгии и/или синовиты в 65% случаев) и мышц (миопатия слабой или умеренной степени выраженности у 43% больных). Нередко повышалась СОЭ и уровень С-реактивного белка. Частым было сочетание с синдромом Шегрена (у трети больных). Не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки, средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин, однако у 17% больных скорость клубочковой фильтрации была ниже 80 мл/мин/м². Все больные были позитивны по антинуклеарному фактору (Нер-2), кроме того, выявлялись ревматоидный фактор (22%), антитела к Ro/SS-A (41%), La/SS-B (18%), двуспиральной ДНК (42%), Scl70 (7%), антицентрмерным антителам (9%); 39 из 55 (71%) высокопозитивных по анти-U1RNP больных соответствовали критериям смешанного заболевания соединительной ткани, предложенным R. Kasukawa и соавт. (1987).

Заключение. Проведенное исследование позволяет обсуждать наличие особого фенотипа ССД, отличающегося своеобразными клиническими проявлениями на фоне гиперпродукции анти-U1RNP.

Ключевые слова: системная склеродермия; антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1RNP).

Для ссылки: 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):539–544.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS POSITIVE FOR ANTI-RIBONUCLEOPROTEIN ANTIBODIES

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Starovoitova M.N., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Garzanova L.A.

Among the patients fulfilling the criteria for systemic sclerosis (SS), there is a subgroup without SS-specific antinuclear antibodies, but positive for anti-ribonucleoprotein (anti-U1 RNP) antibodies. The clinical significance of this type of antinuclear antibodies in SS is not clear. The presence of anti-U1 RNP antibodies is of great interest, since they are not only present in other rheumatic diseases, but are also considered as a marker for mixed connective tissue disease.

Objective: to reveal the frequency of anti-U1RNP antibodies in patients with SS and to provide the clinical and laboratory characteristics of patients positive for these antibodies.

Subjects and methods. 330 patients who fulfilled the 2013 ACR/EULAR criteria for SS and had been followed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2012 to 2017 were included. Anti-U1 RNP were determined by enzyme immunoassay (reference values: 0–25 U/ml).

Results and discussion. Anti-U1RNP were detected in 65 (19.7%) patients with SS (85% of patients were highly positive; 15% were low-positive). The group included 8 men and 57 women; their mean age was 46 ± 14 years. The disease duration was 11 ± 7.9 years. Skin lesions were minimal; 59 (91%) patients had a limited form of the disease with swelling in the hands (scleredema) in 40% of cases and sclerodactyly in 60%. Raynaud's phenomenon was present in all the patients. One-half of the cases were observed to have peripheral ischemic disorders: digital scars and/or sores (43%), as well as necroses and ulcers of other sites, which were relatively rare (8%). Interstitial lung disease (ILD) was identified in 63% of cases. Elevated pulmonary artery systolic pressure (PASP) ≥ 40 mm Hg, as shown by echocardiography, was detected in 26% of cases and was associated mainly with the presence of ILD; pulmonary arterial hypertension was confirmed in three patients. Esophageal lesions were found in 61% of patients. One-third of patients had signs of scleroderma cardiopathy. The feature of the group was the common involvement of the locomotor system: joints with arthral-

gia and/or synovitis in 65% and muscles with mild and moderate myopathy in 43%. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein levels were frequently elevated. The concurrence with Sjögren's syndrome was common (in one-third of patients). None case of scleroderma renal disease was recorded; the mean values of kidney function were within the normal range; however, the glomerular filtration rate was lower than 80 ml/min/m² in 17% of patients. All the patients were positive for antinuclear factor (HEp-2); in addition, there was rheumatoid factor (22%), antibodies against Ro/SS-A (41%), La/SS-B (18%), double-stranded DNA (42%), Scl70 (7%), and anticentromere antibodies (9%); 39 out of the 55 (71%) patients who were highly anti-U1 RNP-positive fulfilled the mixed connective tissue disease criteria proposed by R. Kasukawa et al. (1987).

Conclusion. The investigation allows one to discuss of the presence of a special phenotype of SS, which is characterized by peculiar clinical manifestations in the presence of anti-U1 RNP overproduction.

Keywords: systemic sclerosis; anti-ribonucleoprotein (anti-U1 RNP) antibodies.

For reference: 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):539-544 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, аутоиммунная патология и избыточное фиброобразование [1].

Наличие антител (АТ) к различным аутоантигенам — характерная черта ССД [2, 3], при которой обнаруживаются как высокоспецифичные, так и неспецифические антиядерные АТ. Специфичные для ССД аутоантитела (аутоАТ) представлены гетерогенной группой АТ, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (центромерами, топоизомеразой I, РНК-полимеразой III и др.) Существенно, что продукция определенного типа специфичных для ССД аутоАТ является эксклюзивной для каждого пациента и у одного больного редко обнаруживаются два типа таких аутоАТ и более. Доминирующий тип аутоАТ сохраняется на всем протяжении болезни, новые типы, как правило, не появляются [4].

Наиболее подробно описаны субтипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе I (анти-Scl70), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКПШ), встречающиеся более чем у 80% всех больных ССД [3]. Наличие анти-Scl70 (частота 10–40%) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (частота 16–39%) чаще встречаются при лимитированной форме и ассоциируются с повышенным риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Для пациентов с гиперпродукцией анти-РНКПШ характерны быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза [5], сопровождающегося высокой смертностью, а также ассоциация с онкопатологией [6, 7].

Среди пациентов, соответствующих классификационным критериям ССД и не имеющих специфичных для ССД антиядерных АТ (несмотря на присутствие антинуклеарного фактора — АНФ), существует подгруппа больных, позитивных по АТ к U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), частота выявления которых варьирует от 5 до 30% [8–16].

Не являясь строго специфичными для ССД, анти-U1РНП встречаются и при других ревматических заболеваниях (РЗ): системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), полимиозите/дерматомиозите (ПМ/ДМ) [17–22]. Так, при СКВ анти-U1РНП выявляются в 13–40% случаев и ассоциируются с более мягким течением заболевания [23–25], при ДМ/ПМ анти-U1РНП встречаются у 15% больных и ассоциируются с феноменом Рейно, артритом, склеродактилией и хорошим ответом на глюкокортикоиды (ГК) [26]. При РА позитивность по ан-

ти-U1РНП встречается редко (в 3% случаев) [27]. Особенности течения системного иммуновоспалительного заболевания у пациентов с гиперпродукцией анти-U1РНП послужили основанием для создания гипотезы о смешанном заболевании соединительной ткани (СЗСТ), а высокий титр анти-U1РНП было предложено считать иммунологическим маркером этой болезни [28]. Имеющиеся данные об особенностях больных, позитивных по анти-U1РНП, в частности, более благоприятные течение и прогноз заболевания по сравнению с анти-U1РНП-негативными пациентами, хороший ответ на терапию ГК [29, 30], позволяют предположить, что наличие этих аутоАТ является маркером особого варианта ССД и указывает на необходимость более детального изучения этой группы больных.

Целью данной работы было изучить частоту анти-U1РНП при ССД, дать клиническую и лабораторную характеристику больных, позитивных по этим АТ.

Материал и методы

В исследование вошли 330 больных, удовлетворяющих критериям ССД [31] и госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2017 г.

При осмотре больных оценивалось поражение кожи (уплотнение с определением кожного счета по модифицированной методике Rodnan [32], наличие отека кистей, кожных сыпей), сосудов (феномен Рейно, дигитальные рубчики, язвочки, язвы других локализаций), суставов (артралгии/синовиты), мышц (мышечные боли, мышечная сила, определявшаяся с использованием мануального мышечного тестирования — MMT8, IMACS FORM 04) [33]. Всем пациентам проводилось стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям, принятым в Российской Федерации.

Инструментальные методы исследования. Для выявления патологии сердца проводилась электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Поражение сердца диагностировали при наличии изменений по данным ЭКГ и ЭхоКГ, включая нарушения ритма (НРС) и проводимости сердца (НПС), диастолическую дисфункцию левого желудочка. Диагноз ИПЛ устанавливался по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки или рентгенографии органов грудной клетки. Выполнялась также эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), капилляроскопия ногтевого ложа. По показаниям для подтверждения первично-мышечного повреждения больным проводилась электронейромиография (ЭНМГ). Катетеризация правых отделов сердца была проведена четырем больным, у троих из которых была подтверждена легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI. Для подтверждения синдрома Шегрена (СШ) проводились

офтальмологическое исследование (тест Ширмера), консультация стоматолога (сиалометрия, при показаниях – сиалография, биопсия слюнных желез).

Лабораторные методы обследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, стандартный биохимический анализ крови, определение креатинфосфокиназы (КФК), АНФ на Her2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США; верхняя граница нормы – ВГН – менее 1/160); анти-Sc170 (ВГН 25,0 Ед/мл); АЦА (ВГН 10,0 Ед/мл); анти-U1РНП (ВГН 25,0 Ед/мл) – с помощью коммерческих наборов реактивов Orgentec (Германия). Высокопозитивным считали повышение уровня анти-U1РНП >3 ВГН, низкопозитивным – <3 ВГН (>75 и <75 Ед/л соответственно).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), применялись методы описательной статистики, непараметрические методы.

Результаты

Из 330 больных ССД 65 были позитивны по анти-U1РНП (85% – высокопозитивны и 15% – низкопозитивны). Большинство из них были женского пола (соотношение женщин и мужчин 8:1), среднего возраста, с достаточно большой длительностью заболевания. Подавляющее большинство больных имели лимитированную форму болезни (табл. 1).

Таблица 1 Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП (n=65)

Параметр	Значение
Возраст, годы, М±δ	46±14
Пол, n (%):	
мужчины	8 (12)
женщины	57 (88)
Общая длительность заболевания, годы, М±δ	11±7,9
Срок от начала феномена Рейно, годы, М±δ	10±7,5
Срок от первого не-Рейно признака, годы, М±δ	9±7,0
Форма заболевания, n (%):	
лимитированная	59 (91)
диффузная	6 (9)

Таблица 2 Соответствие больных, позитивных по анти-U1РНП, классификационным критериям ССД

Классификационные критерии ССД	Число больных, n (%)
Проксимальная склеродермия	6 (9)
Уплотнение и утолщение кожи пальцев:	
склередема	26 (40)
склеродактилия	39 (60)
Дигитальная ишемия:	
дигитальные рубчики	28 (43)
дигитальные язвочки	8 (12)
Телеангиэктазии	32 (49)
Капилляроскопические изменения	63 (97)
ЛАГ или ИПЛ	42 (65)
Феномен Рейно	65 (100)
ССД-специфические АТ (АЦА, анти-Sc170, анти-РНКПIII)	10 (15)

Больные, позитивные по анти-U1РНП, имели достоверный диагноз ССД и соответствовали классификационным критериям ССД. Средняя длительность заболевания составляла около 10 лет, т. е. пациенты были обследованы в период полностью сформированной картины заболевания.

Все пациенты получали ГК. Средняя доза ГК составила 10±5 мг/сут, средняя длительность приема ГК – 6,2±5,8 года, среднее значение максимальной дозы ГК – 22,8±18 мг/сут. Иммуносупрессанты получали 55 (84%) пациентов, в том числе 21 (32%) – циклофосфан, 15 (23%) – гидроксихлорохин, 10 (15%) – метотрексат, 7 (11%) – микофенолата мофетил, 3% – другие.

Частота признаков, на основании которых был установлен диагноз, представлена в табл. 2.

Несмотря на низкую частоту выявления специфических для ССД аутоАТ, входящих в классификационные критерии, все пациенты удовлетворяли критериям ССД Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2013 г. [31]. Наиболее частыми из классификационных критериев были феномен Рейно, капилляроскопические изменения, поражение легких; кроме того, примерно у половины пациентов выявились признаки дигитальной ишемии (дигитальные рубчики, язвочки) и телеангиэктазии. Все больные имели поражение кожи кистей, однако проксимальная склеродермия наблюдалась редко.

Клиническая картина заболевания, представленная в табл. 3, была полисимптомной и включала классический спектр проявлений ССД.

Как уже отмечалось выше, превалировала лимитированная форма заболевания с поражением кожи, ограниченными кистями. Феномен Рейно присутствовал у всех,

Таблица 3 Клиническая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП

Параметры	Число больных, n (%)
Гиперпигментация кожи	16 (24)
Гелиотропная сыпь	7 (11)
Сосудистые изменения:	
феномен Рейно	65 (100)
дигитальные рубчики	28 (43)
дигитальные язвочки	8 (12)
дигитальные некрозы	5 (8)
другие периферические ишемические нарушения	5 (8)
телеангиэктазии	32 (49)
Кальциноз мягких тканей	12 (18)
Акроостеолиз	5 (8)
Артралгии и/или артриты (синовиты)	42 (65)
Мышечная слабость/боли	28 (43)
Снижение показателя ММТ	15 (23)
Поражение легких:	
ИПЛ	38/60 (63)
ЛАГ	3 (5)
DLCO <80%	51/58 (88)
СДЛА >40 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ)	17 (26)
Поражение сердца	22 (32)
Поражение ЖКТ	56 (86)
СШ	19/57 (33)
Повышение индекса активности (>3)	16/60 (26)

Примечание. DLCO – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

а различные периферические ишемические нарушения (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы, язвы других локализаций) и телеангиэктазии – у половины больных. С высокой частотой встречалось поражение как суставов, так и мышц, проявляющееся умеренной проксимальной мышечной слабостью. Патология внутренних органов наиболее часто была представлена поражением ЖКТ и легких, у трети больных отмечалось вовлечение сердца. Не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки (в том числе в анамнезе), средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин, СКФ составила в среднем $99,6 \pm 20,9$ мл/мин/м², уровень креатинина – $65,8 \pm 17,6$ мкмоль/л. Однако у 17% (11/65) больных СКФ была ниже 80 мл/мин/м², что связано с коморбидными состояниями (хроническим пиелонефритом, длительной гипертонической болезнью и др.). Следует отметить частое сочетание с СШ. При этом, несмотря на существенные иммунологические нарушения, включая повышение уровня АНФ, антител к SS-A (анти-Ro) и SS-B (анти-La), выраженность клинических проявлений сухого синдрома была слабой, и лишь у части больных присутствовали жалобы на значительную, стойкую сухость во рту и в глазах.

В табл. 4 отражены лабораторные изменения. В половине случаев отмечалось повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка (СРБ). Для пациентов данной группы было характерно существенное повышение уровня АНФ (Her-2), медиана 1280 [640; 1280]. Часто выявлялись другие аутоАТ, но специфичные для ССД АЦА и анти-Sc170 обнаружены только у 10 больных (15%), в том числе у 5 пациентов – АЦА, у 4 пациентов – анти-Sc170 и у одного – сочетание АЦА и анти-Sc170. Как видно из табл. 4, часто выявлялись анти-Ro и/или анти-La, которые ассоциировались с СШ. Присутствие АТ к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и ревматоидного фактора (РФ) ассоциировалась с поражением суставов.

При этом анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще выявлялись у больных с высокими показателями анти-U1РНП, что может говорить о наличии перекрестного синдрома со СЗСТ. В этом контексте больные обследованной группы были протестированы на соответствие диагностическим критериям СЗСТ R. Kasukawa и соавт. [34]. Оказалось, что 39 из 55 (71%) пациентов, высокопозитивных по анти-U1РНП, соответствовали критериям СЗСТ.

Обсуждение

Клинические особенности больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, изучены недостаточно. В одной из ранних отечественных работ авторы показали высокую частоту анти-U1РНП при СКВ (30%) и ревматоидном васкулите (28%) и низкую – при ССД (8%) [35]. В этом исследовании была выявлена связь анти-U1РНП с феноменом Рейно, поражением мышц, СШ, отмечались скромные изменения кожи и редкое вовлечение почек. В другой отечественной работе, посвященной изучению перекрестных ("overlap") синдромов ССД с РА и ССД с ДМ/ПМ частота выявления анти-U1РНП составила 15%

и была значительно выше у больных ССД/РА [36]. С близкой частотой встречались анти-U1РНП в нашей группе больных ССД (в высоком титре – у 17%). Хотя пациенты редко имели диффузную форму заболевания и специфические аутоАТ, они соответствовали классификационным критериям ССД за счет других ее характерных проявлений.

В работе V. Steen и соавт. [37] и в нашем исследовании наблюдался сходный спектр клинических симптомов и синдромов, например частота сосудистых проявлений, поражения легких, сердца и почек, однако в нашей группе значительно чаще встречались суставной, мышечный синдромы и поражение ЖКТ (табл. 5).

В одной из отечественных работ анти-U1РНП 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-Sc170- и АЦА-негативных пациентов, что требует дальнейшего детального изучения [38].

Таблица 4 Результаты лабораторного исследования (число больных с отклонением от нормы)

Параметр	n (%)
Лейкоциты	9 (14)
СРБ/СОЭ	32 (49)
АЛТ/АСТ	8 (12)
КФК	8 (12)
АНФ (Her-2)	65 (100)
ССД-специфические аутоАТ:	
АЦА	10 (15)
анти-Sc170	6 (9)
анти-Sc170	5 (7,7)
Анти-U1РНП:	65 (100)
низкопозитивные	10 (15)
высокопозитивные	55 (85)
РФ	14/63 (22)
Анти-Ro	21/51 (41)
Анти-La	8/45 (18)
Анти-дсДНК	20/48 (42)
Гипокомплементемия	8/53 (15)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АНФ (Her-2) – антинуклеарный фактор на Her-2 клетках

Таблица 5 Сравнение клинической картины ССД в настоящем исследовании и в работе V. Steen и соавт. [37]

Параметры	Настоящее исследование (n=65)	Исследование V. Steen и соавт.	
		афроамериканцы (n=30)	европеоидная раса (n=148)
Женщины, n (%)	57 (88)	23 (77)	122 (82)
Длительность заболевания, годы, M±d	11±7,9	3,0±6,9	3,9±5,7
Диффузная форма заболевания	6 (9)	10 (33)	29 (20)
Сосудистые изменения, n (%)	30 (46)	10 (33)	60 (40)
Поражение суставов, n (%)	42 (65)	3 (10)	21 (14)
Мышечный синдром, n (%)	28 (43)	1 (3)	4 (3)
Патология ЖКТ, n (%)	56 (86)	1/24 (4)	14/110 (13)
ИПЛ, n (%)	38/60 (63)	12/23 (52)	14/122 (11)
ЛАГ, n (%)	3 (5)	1/21 (5)	11/87 (13)
Поражение ССС, n (%)	22 (32)	4/24 (17)	20/121 (16)
Поражение почек, n (%)	0	0	4 (3)

Примечание. ССС – сердечно-сосудистая система

В нашей группе у больных также преобладала лимитированная форма ССД. Поражение кожи было минимальным, медиана кожного счета составила 2,1 [0; 3] балла из 51 возможного. Сосудистые изменения встречались часто и имели различную степень выраженности. Несмотря на то что в половине случаев имелась дигитальная ишемия (дигитальные рубчики, язвочки), дигитальные некрозы развились у небольшого числа больных (8%). Некрозы и язвы других локализаций встречались относительно редко, но в большинстве случаев носили выраженный стойкий характер. Поражение суставов характеризовалось преимущественным вовлечением кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии и быстрым купированием суставного синдрома после начала антиревматической терапии. У части больных поражение суставов оставалось ведущим проявлением на протяжении всего заболевания (как по данным анамнеза, так и на момент настоящего обследования). Поражение мышц преимущественно протекало бессимптомно или с минимальной активностью (незначительное снижение ММТ8, изменения на ЭНМГ). У части больных выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). Несмотря на преобладание лимитированной формы заболевания, для которой характерно развитие ЛАГ, она была выявлена только у 5% наших больных. Часто встречалось ИПЛ, которое сопровождалось снижением форсированной жизненной емкости легких менее 70% — у 7 и диффузионной способности легких менее 55% — у 15 пациентов. Поражение ЖКТ присутствовало у большинства больных и чаще было представлено патологией пищевода (гипотония пищевода, эзофагит, пищевод Баррета), встречались изменения кишечника. Поражение ССС отмечалось у 32% больных и проявлялось нарушением ритма и/или проводимости сердца, а также диастолической дисфункцией. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако не зафиксировано ни одного случая склеродермической почки. Кроме того, у трети пациентов (33%) выявлен СШ с умеренно выраженными проявлениями. Только у четверти больных имелась активность заболевания (индекс активности >3), что, по-видимому, было связано с большой давностью болезни и проводившейся в большинстве случаев активной терапией.

Наряду с существенным повышением уровня АНФ, выявлялся большой спектр аутоАТ: АЦА, анти-Sc170, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La, — а их присутствие ассоциировалось с особенностями клинической картины. АЦА и/или анти-Sc170 обнаруживались в 15% случаев. Эти специфичные для ССД аутоАТ редко сочетались с высокими

титрами анти-U1РNP и присутствовали преимущественно у низкопозитивных по анти-U1РNP больных. Напротив, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще определялись у высокопозитивных по анти-U1РNP больных. Позитивность по анти-дсДНК и РФ ассоциировалась с поражением суставов, по анти-Ro, анти-La — с наличием СШ, что не исключает возможности перекрестного синдрома либо СЗСТ.

В нашей работе больные из исследуемой группы часто (в 71% случаев), но не всегда удовлетворяли критериям СЗСТ. Практически треть больных, несмотря на сходную картину, имели явный «склеродермический» фенотип и соответствовали только критериям ССД. Примечательно, что в предложенной недавно новой классификации ССД впервые выделяется клинический вариант под названием СЗСТ («mixed connective tissue disease») [39]. Выделение этого варианта отражает современную тенденцию группировать больных ССД не по распространенности поражения кожи, а по доминирующему типу аутоАТ. Полученные нами данные о своеобразии клинической картины заболевания у носителей анти-U1РNP обосновывают правомерность выделения соответствующего субтипа ССД.

Изучение антиядерных аутоАТ при ССД остается актуальным в связи с тем, что некоторые из них входят в классификационные критерии заболевания [31] или применяются для ранней доклинической диагностики [40], позволяют рано выделить клинико-иммунологические субтипы заболевания и, следовательно, своевременно определить тактику ведения и назначить адекватное лечение, а также являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов. Наличие анти-U1РNP представляет большой интерес, так как они присутствуют при различных РЗ, и некоторые авторы считают их маркером самостоятельного заболевания (СЗСТ) либо перекрестного синдрома. Дальнейшее изучение этих АТ направлено на разработку алгоритма лечения позитивных по анти-U1РNP ревматологических больных, что позволит в более полной мере осуществить персонализированный подход при ведении данной группы пациентов.

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 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. Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subseting. *J Nippon Med Sch*. 2017;84(2):56-63. doi: 10.1272/jnms.84.56
4. 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
5. Hamaguchi Y, Koder 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
6. Moizadeh 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12:350-4. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
11. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, et al. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:102-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01688.x
12. Krzyszcak ME, Li Y, Ross SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheumatol*. 2011 Oct;30(10):1333-9. doi: 10.1007/s10067-011-1751-0
13. 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
14. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
15. 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
16. 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
17. Vlachoyiannopoulos PG, Guialis A, Tzioufas G, Moutsopoulos HM. Predominance of IgM anti-U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Brit J Rheumatol*. 1996;35:534-41. doi: 10.1093/rheumatology/35.6.534
18. Hoffman RW, Sharp GC, Deutscher SL. Analysis of anti-U1 RNA antibodies in patients with connective tissue disease. Association with HLA and clinical manifestations of disease. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1837-44. doi: 10.1002/art.1780381218
19. Brahm H, Raker VA, van Venrooij WJ, Lührmann R. A major, novel systemic lupus erythematosus autoantibody class recognizes the E, F, and G Sm snRNP proteins as an E-F-G complex but not in their denatured states. *Arthritis Rheum*. 1997;40:672-82. doi: 10.1002/art.1780400412
20. Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Ribonucleoprotein complexes as autoantigens. *Curr Opin Immunol*. 1995;7:819-24. doi: 10.1016/0952-7915(95)80054-9
21. Carpintero MF, Martinez L, Fernandez I, et al. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity. *Lupus*. 2015;0:1-10. doi: 10.1177/0961203315575586
22. 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 Mar;9(3):OD05-OD07.
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups on behalf of the UK JSLE Study Group. *Lupus*. 2016;25:1542-50. doi: 10.1177/0961203316644333
24. Faria AC, Barcellos KS, Andrade LE. Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32:1267-72.
25. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1155-8. doi: 10.1136/ard.2003.013417
26. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, et al. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:78. doi: 10.1186/ar2276
27. Smeenk RJT, Feltkamp TEW. Anti-nuclear antibodies. In: Delves PJ, Roitt IM, eds. *Encyclopedia of Immunology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. P. 125-33.
28. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med*. 1972;52:148-59. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2
29. Reiser S, Gunnarsson R, Corander J, et al. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:284. doi: 10.1186/s13075-017-1494-7
30. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002
31. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47.
32. Brennan P, Silman A, Black C. And the UK Scleroderma Study Group. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheum*. 1992;31:457-60. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
33. Kendall FP, Kendall McCreary E, Provance PG. *Muscles: Testing and function*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1993. 288 p.
34. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division); 1987. P. 41-7.
35. Иванова СМ, Иванова ММ, Сперанский АИ. Антитела к экстрагируемому ядерному антигену при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 1980;(6):59-62 [Ivanova SM, Ivanova MM, Speranskiy AI. Antibodies to extractable nuclear antigens in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1980;(6):59-62 (In Russ.)].
36. 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
37. Steen V, Domsic RT, Lucas M. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2986-94. doi: 10.1002/art.34482
38. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):418-23 [Starovoytova 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
39. Varga J, Wigley FM. Scleroderma - Systemic Sclerosis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, eds. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5th ed. Elsevier; 2019. P. 743-55.
40. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis. The VEDOSS approach. *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9(4):245-8. doi: 10.2174/157339710904140417124819