

Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию

Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.

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

Обзор посвящен проблеме антителообразования при системной склеродермии (ССД), с акцентом на антитела к рибонуклеопротеину (РНП): частоте встречаемости, структуре, клиническим ассоциациям. ССД – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии по типу своеобразного облитерирующего эндартериита. Наличие антител к различным аутоантигенам – характерная черта ССД. Среди пациентов, удовлетворяющих классификационным критериям ССД, имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но присутствуют антитела к растворимым ядерным аутоантигенам, а именно – антителам к РНП. Данный тип аутоантител (аутоАТ) описан при различных системных заболеваниях соединительной ткани: системной красной волчанке, дерматомиозите и полимиозите, ССД. Частота выявления антител к РНП при ССД варьирует в разных этнических группах в пределах 5–30%. Кроме того, позитивность по антителам к РНП является характерной чертой смешанного заболевания соединительной ткани. На сегодняшний день представляет интерес более детальное изучение больных ССД, позитивных по антителам к U1-РНП, с возможностью выделения нового субтипа ССД, а также сравнения и поиска отличий носителей антител к U1-РНП от других хорошо описанных фенотипов ССД. Данная проблема представляется актуальной, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к курации больных.

Ключевые слова: системная склеродермия; аутоантитела; U1-РНП; смешанное заболевание соединительной ткани.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП. Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию. Современная ревматология. 2017;11(4):48–55.

Positivity for antiribonucleoprotein antibodies in rheumatic diseases: focus on scleroderma systematica

Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P.

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

The review deals with the problem of antibody production in scleroderma systematica (SDS), with a focus on antiribonucleoprotein (RNP) antibodies: frequency, structure, and clinical associations. SDS is a progressive polysyndromic disease with characteristic lesion of the skin, locomotor apparatus, viscera (heart, lungs, digestive tract, and kidneys), and common vasospastic disorders as Raynaud's syndrome, the basis for which are the processes of connective tissue disorganization with a predominance of fibrosclerotic changes and vascular pathology as peculiar endarteritis obliterans. The presence of antibodies to different autoantigens is a distinguishing feature of SDS. Among the patients who meet the classification criteria for SDS, there is a subgroup of patients who are not found to have SDS-specific antinuclear antibodies, but have antibodies to soluble nuclear autoantigens, namely, antibodies to RNP. This type of autoantibodies is described in various systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis, and SDS. The detection rate of anti-RNP antibodies in SDS varies from 5 to 30% in different ethnic groups. In addition, positivity for anti-RNP antibodies is a characteristic feature of mixed connective tissue disease. A more detailed study of anti-U1-RNP antibody-positive patients with SDS, by identifying a new subtype of SDS, comparing, and searching for dissimilarities of anti-U1-RNP antibody carriers from other well-described phenotypes of SDS, is of interest today. This problem is relevant, by taking into account the personalized approach to following up patients, which is actively being elaborated in rheumatology.

Keywords: scleroderma systematica; autoantibodies; U1-ribonucleoprotein; mixed connective tissue disease.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP. Positivity for antiribonucleoprotein antibodies in rheumatic diseases: focus on scleroderma systematica. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(4):48–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-4-48-55>

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными васопастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброно-склеротических изменений и сосудистой патологии по типу своеобразного облитерирующего эндартериита [1]. ССД отличается комплексным характером патогенетических нарушений, отражающихся в ярком клиническом полиморфизме. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых изменений и нарушению функции жизненно важных органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и общий плохой прогноз болезни.

Клинические проявления и варианты течения заболевания включают как неблагоприятные быстро прогрессирующие формы, так и длительно текущие доброкачественные варианты болезни. Основные формы, или субтипы, ССД – диффузная, с обширным поражением кожи и внутренних органов, и лимитированная (поражение кожи ограничено дистальными отделами конечностей и лицом), а также ювенильная (дебют заболевания до 16 лет). В 10–38% случаев встречается перекрестная форма, при которой ССД сочетается с ревматоидным артритом (РА), полимиозитом/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена (СШ) и другими аутоиммунными заболеваниями. Очень редко (1–2%) встречается ССД без поражения кожи – висцеральная форма. Разные клинические формы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов и исходам. Диффузная форма имеет плохой прогноз, возможности ее лечения ограничены, особенно в развернутой стадии, когда преобладают процессы необратимого фиброза [1]. Патогенез ССД включает три основных звена: облитерирующую васкулопатию мелких сосудов, гуморальные и клеточные нарушения, дисфункцию фибробластов, вырабатывающих избыточное количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса [2–7].

Известно, что одними из важных иммунных нарушений при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях (САРЗ) являются потеря толерантности к собственным антигенам и хроническая В-лимфоцитарная активация, вследствие которой происходит повышенная выработка различных аутоантител (аутоАТ). Обнаружение аутоАТ важно для диагностики САРЗ, и некоторые из них входят в число классификационных критериев заболевания, используются для оценки активности, их наличие имеет определенное прогностическое значение при отдельных субтипах САРЗ [8–13].

АутоАТ, ассоциирующиеся с ССД, впервые были описаны в 60-х гг. прошлого века [14]. Циркуляция антител к различным аутоантигенам – характерная черта ССД, частота их обнаружения достигает 95% [15–18]. В последние годы накапливается все больше данных о значимости аутоиммунных нарушений в патогенезе заболевания. Возможно, аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, возникающего на фоне васоспастических сосудистых реакций, характерных для этого заболевания. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхно-

стные молекулы происходит активация Т-лимфоцитов с последующей клональной экспансией Т-клеточных субпопуляций, аутореактивных в отношении эндотелия и фибробластов. Полагают, что В-клетки играют важную роль в пусковых механизмах фиброобразования при ССД, а хроническая активация В-клеток непосредственно взаимосвязана с развитием склеродермического фиброза через продукцию аутоАТ и фиброгенных цитокинов [19, 20]. Однако в целом роль аутоАТ в патогенезе ССД до конца не ясна. В то же время накоплен огромный объем информации об их диагностической и прогностической значимости [21–24].

Специфичные для ССД аутоАТ представлены гетерогенной группой иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (антиядерные антитела). В настоящее время из большого спектра аутоАТ, ассоциированных с ССД, наиболее изучены 7, к ним относятся антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе I (Scl-70), антитела к РНК-полимеразе III, антитела к Th/To, антитела к Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП) U1-РНП и U3-РНП [16, 25, 26]. Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических субтипов и могут служить предикторами течения и исхода болезни [27]. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе, до развернутой клинической картины болезни, поэтому они информативны при доклинической диагностике ССД. Для ССД характерно наличие у больного одного специфичного аутоАТ, которое сохраняется на протяжении всего заболевания [16, 28–30]. Ранняя диагностика позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию. Особое значение имеют ассоциации специфических для ССД антиядерных антител (АЦА, антителами к Scl-70 и к РНК-полимеразе III), которые включены в новые классификационные критерии ССД, с характерными клиническими фенотипами. Так, наличие антител к Scl-70 (10–40%) ассоциировано с диффузной формой болезни, быстро прогрессирующим течением и высоким риском тяжелого интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (16–39%) чаще встречаются при лимитированной форме, длительном изолированном синдроме Рейно с отсутствием тяжелого ИПЛ и поражением почек, но с высоким риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Определение антител к РНК-полимеразе III имеет большое значение в связи с ассоциацией с быстрым прогрессированием уплотнения кожи и наиболее высоким риском в отношении развития поражения почек – склеродермического почечного криза. Таким образом, клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для определения клинической формы ССД на раннем этапе, прогнозирования развития органной патологии, определения темпов прогрессирования и прогноза.

Кроме того, при ССД встречаются аутоАТ, обнаруживаемые при других аутоиммунных системных РЗ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Ro/SS-A (aRo), антитела к La/SS-B (aLa), антитела к кардиолипину (АКЛ). У больных с перекрестным синдромом (OVERLAP-синдром) они встречаются чаще, чем в общей группе больных ССД, и их наличие связано с определенными клиническими проявлениями. Так, к примеру, присутствие АЦЦП у таких больных ассоциируется с эрозивным артритом [31], РФ и aRo – с синдромом Шегрена [32].

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Частота выявления антител к РНП при ССД

Источник	Число больных*	Доля РНП-положительных больных, %
Старовойтова М.Н. и соавт., 2016 [33]	26/300	8,6
Jung M. и соавт., 2014 [34]	195/1145	17
Hoffmann A.M. и соавт., 2013 [35]	21/425	5
Mehra S. и соавт., 2013 [36]	29/528	5,5
Graf S.W. и соавт., 2012 [37]	9/129	7
Krzyszczak M.E. и соавт., 2011 [38]:		
всего	19/105	18
кавказоиды	10/75	13
афроамериканцы	7/24	30
Hamaguchi Y. и соавт., 2008 [22]	11/203	5
Steen V.D. и соавт., 2005 [16]	71/1432	13
Reveille J.D. и соавт., 2001 [39]:		
всего	345	
испанцы	9/77	11
афроамериканцы	22/77	29
кавказоиды	9/191	5
Jacobsen S. и соавт., 1998 (реакция гемагглютинации) [40]	15/230	6,5
Ihn H. и соавт., 1996 [41]	3/13	23
Kuwana M. и соавт., 1994 [42]	67/246	27

*В числителе — число положительных по РНП больных, в знаменателе — общее число обследованных (здесь и в табл. 2).

Неспецифические аутоАТ при ССД включают антитела к клеткам эндотелия, фибробластам, а также антитела к матриксным металлопротеиназам, различным ростовым факторам и другим внеклеточным антигенам. Считают, что подобные аутоАТ имеют патогенетическое значение, действуя посредством активации сигнальных внутриклеточных путей, вовлеченных в фиброз и сосудистое повреждение при ССД [27].

Среди пациентов, удовлетворяющих классификационным критериям ССД, имеется подгруппа больных, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но циркулируют антитела к различным РНП. Клиническое значение антител к U1-РНП при ССД до сих пор остается не ясным, в связи с чем данная группа больных вызывает особый интерес. Имеющиеся данные исследований и литературы об особенностях клинического течения и прогноза больных с повышенным уровнем антител к U1-РНП позволяют выдвинуть гипотезу о том, что носительство антител к U1-РНП у больных ССД может указывать на определенный фенотип болезни. Наряду с возможностью выделения нового субтипа ССД интерес представляют также сравнение и поиски отличий у носителей антител к U1-РНП от других хорошо описанных фенотипов ССД. Частота выявления антител к РНП при ССД широко варьирует в зависимости от метода определения, особенностей когорты обследованных больных и их этнической принадлежности (табл. 1).

Как видно из табл. 1, частота выявления антител к РНП при ССД варьирует в разных этнических группах от 5 до 30%, достигая максимума у японцев и афроамериканцев. Частота повышения уровней антител к РНП в российской

группе оказалась близкой к таковой в европейских группах больных ССД.

По предварительным данным, у носителей антител к U1-РНП чаще развивается и более выражено поражение сухожилий и суставов, чаще встречается поражение мышц, более очевидно повышение воспалительной активности, особенно в дебюте — лихорадка, высокие титры СРБ и СОЭ. Важно также выяснить ряд других вопросов, в частности: каковы частота и выраженность поражения жизненно важных органов: легких (частота ЛАГ, ИПЛ), сердца (кардиомиопатия, нарушения ритма), почек? Коррелирует ли наличие антител к U1-РНП с активностью заболевания? Отличается ли прогноз по сравнению с классическими субтипами ССД и САРЗ в целом? Актуальными также остаются вопросы об изменении титра аутоАТ к U1-РНП у больных ССД на фоне лечения, о возможной корреляции титра аутоАТ к U1-РНП с активностью заболевания (их изменение в ответ на проводимую терапию). Учитывая отсутствие достаточных сведений в этой области, дальнейшее изучение этой проблемы представляется перспективным как в научном, так и в практическом плане.

Антитела к РНП направлены против U1 — малого ядерного РНП (комплекс U1—мяРНП — один из основных компонентов сплайсосомы; см. рисунок). В реакциях сплайсинга пре-иРНК принимают участие 5 мяРНП — U1, U2, U4, U5 и U6.

Некоторые из белков мяРНП-частиц входят в состав всех мяРНП-комплексов, как, например, семь Sm-белков, которые распознаются антителами, вырабатываемыми у больных с СКВ. Другие белки, обнаруживаемые в мяРНП-

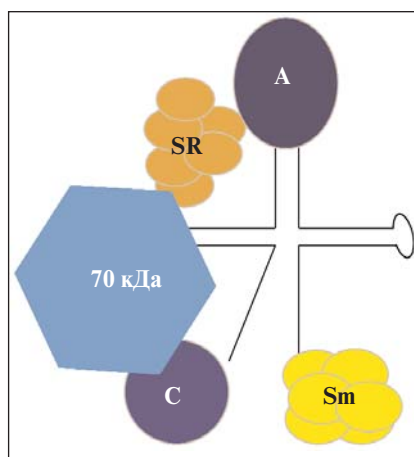
О Б З О Р Ы

комплексах, проявляют более высокую специфичность и могут быть связаны только с одной-единственной мяРНК. Так, аутоАТ против РНП осаждают только специфическую РНК U1 [43]. Комплекс U1–мяРНК включает три белка: U1-A, U1-C, U1-70 кДа – и семь общих белков ядра, называемых белками Смита (Sm): Sm-B/SmB', Sm-D1, Sm-D2, Sm-D3, Sm-E, Sm-F и Sm-G [44–46]. Все эти аутоантигены могут взаимодействовать с анти-U1-РНП-специфическими антителами. P.G. Vlachouanopoulos и соавт. [47] показали, что IgG-антитела к U1-РНП более свойственны смешанному заболеванию соединительной ткани (СЗСТ), тогда как IgM-изотип чаще встречается у больных СКВ, хотя оба изотипа могут быть обнаружены при обоих заболеваниях. Антитела U1-РНП направлены против белка U1-70 кДа (РНП-70). Они чаще обнаруживаются при ССД и СЗСТ и, как правило, не обнаруживаются при СКВ [48]. Антитела к U1-РНП при определении методом непрямой иммунофлуоресценции дают чистый крапчатый тип свечения в высоких титрах. Больные с антителами к U1-РНП часто бывают позитивны и по антителам к Sm-антигену (что может объясняться особенностями структуры комплекса U1–мяРНК), к Ro/SSA и La/SSB, имеются единичные сообщения о сочетании с АЦА [46, 49, 50].

Присутствие антител к РНП нередко ассоциируется с чертами нескольких ревматических заболеваний – СКВ, ССД, РА, ПМ. Данный тип аутоАТ описан при различных системных заболеваниях соединительной ткани, включающих СКВ, СЗСТ, ДМ/ПМ и ССД [51].

В последние годы накапливаются данные о том, что комплекс U1–мяРНК играет центральную роль в аутоиммунном патогенезе у ряда пациентов с СКВ, ССД и у большинства (если не у всех) пациентов со СЗСТ. Как компонент U1-РНК, так и специфические белки, особенно U1-70 кДа, взаимодействуют с иммунными клетками и их рецепторами путем сложных взаимодействий, которые в конечном итоге приводят к выраженным изменениям в иммунной системе, воспалению и повреждению тканей [51].

Как видно из табл. 2, частота встречаемости аутоАТ к РНП наиболее высока при СЗСТ, поскольку они являются маркером заболевания и включены в классификационные критерии заболевания [57]. Частота встречаемости аутоАТ к РНП при СКВ, по данным разных исследований, значительно варьирует – от 13 до 40% [52–55], что сопоставимо с



Комплекс U1–мяРНК

этим параметром при ССД и также вызывает большой интерес для дальнейшего изучения. При ДМ/ПМ частота выявления аутоАТ к РНП составляет 15% и ассоциируется с перекрестным синдромом и хорошим ответом на терапию глюкокортикоидами (ГК) [56]. При РА аутоАТ к РНП встречаются редко – в 3% случаев [58].

По имеющимся данным, у больных с антителами к РНП заболевание начинается в более молодом возрасте, дебютом заболевания могут быть как синдром Рейно и отек кистей, так и признаки воспалительной артропатии и миопатии, часто возникающие подросто [51, 59–62]. Со временем болезнь может эволюционировать в различные

САРЗ. В целом поражение внутренних органов менее характерно, однако поражение легких – как ЛАГ, так и ИПЛ, – может иметь тяжелое течение. Основная причина смерти больных, позитивных по аутоАТ к U1-РНП, – ЛАГ [63].

Имеются единичные данные об ассоциации РНП-позитивных заболеваний соединительной ткани с HLA-DR. Так, в ряде исследований была показана ассоциация анти-РНП-антител с HLA-DR4 [64–66]. P. Szodoray и соавт. [67] в своем исследовании показали важность не только наличия анти-U1-РНП-антител, но и одновременного присутствия антител, специфичных для других РЗ. Так, сочетание с АТ к эндотелиальным клеткам и АКЛ ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми поражениями (ЛАГ), тогда как сочетание анти-U1-РНП-антител и АЦЦП ассоциировалось с развитием эрозивного артрита. Формирование иммунных комплексов и компонентов комплемента было связано с ИПЛ и миозитом. В исследовании S. Carrelli и соавт. [68] были отмечены клинически значимые ассоциации U1-РНП аутоАТ с другими антиядерными антителами и клиническими проявлениями: анти-Sm – с вовлечением почек, анти-SSA/Ro – с вовлечением нервной системы и легких, анти-Scl-70 – с поражением пищевода, АЦА– со склеродактилией, анти-dsDNA и анти-SSA/Ro – с серозитами.

Как уже отмечалось, позитивность по антителам к U1-РНП является отличительной чертой СЗСТ – болезни, существование которой продолжает обсуждаться уже более 40 лет. В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. выдвинули гипотезу о существовании особой болезни, которая представляет собой своеобразный клинко-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных при-

Таблица 2. Частота выявления антител к РНП при некоторых САРЗ

Заболевание	Источник	Число больных*	Доля РНП-позитивных больных, %
СКВ	Ambrose N. и соавт., 2016 [52]	511	29
	Faria A.C. и соавт., 2005 [53]	47/130	36
	Hoffman I.E.A. и соавт., 2004 [54]	291	13,2
	St Clair E.W. и соавт., 1990 [55]	31/96	32
ПМ/ДМ	Koenig M. и соавт., 2007 [56]	15/100	15
СЗСТ	Gunnarsson R. и соавт., 2011 [57]	147/147	100
РА	Smeenk R.J.T. и соавт., 1998 [58]	–	3

Таблица 3. Классификационные критерии СЗСТ

Sharp G.C., 1987 [71]	Alarcon-Segovia D. и Villarreal M., 1987 [72]	Kahn M.F. и Appelboom T., 1991 [73]	Kasukawa R. и соавт., 1987 [74]
<p>Большие критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Миозит (тяжелый) 2. Поражение легких (DLCO <70%, и/или ЛАГ, и/или пролиферативные поражения сосудов по данным биопсии) 3. Синдром Рейно и/или гипомобильность пищевода 4. Отек кистей и/или склеродактилия 5. Позитивность по анти-U1-РНП и негативность по Sm-антителам <p>Малые критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Алопеция 2. Лейкопения 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Невралгия тройничного нерва 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Миозит (легкий) 11. Отек кистей в анамнезе 	<p>Клинические критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отек кистей 2. Склеродактилия с проксимальной склеродермией или без нее 3. Синдром Рейно 4. Миозит (гистологически подтвержденный) 5. Синовит <p>Серологические критерии: анти-U1-РНП антитела >1:1600, крапчатое свечение</p>	<p>Клинические критерии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек кистей 3. Миозит 4. Синовит <p>Серологические критерии: Высокие титры анти-U1-РНП-аутоантител, соответствующие антиядерным антителам в титре >1:2000, крапчатое свечение</p>	<p>Общие:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек пальцев кистей <p>Проявления СКВ, ССД и ПМ</p> <p>СКВ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Полиартрит 2. Лимфаденопатия 3. Скуловая сыпь 4. Серозит 5. Лейкопения и/или тромбоцитопения <p>ССД:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Склеродактилия 2. Фиброз, и/или изменения по рестриктивному типу, и/или снижение DLCO 3. Гипомобильность или дилатация пищевода <p>ПМ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Слабость мышц 2. Повышение мышечных ферментов 3. Изменения по данным электромиографии

знаков СКВ, ССД, РА, ПМ/ДМ с наличием антител к растворимому ядерному РНП в высоких титрах [69, 70] и отличающегося доброкачественным течением и хорошим ответом на терапию ГК [71].

В настоящее время общепринятых критериев диагноза СЗСТ нет. Было предложено 4 варианта классификационных критериев [71–74], они кратко приведены в табл. 3.

Критерии G.S. Sharp 1987 г. [71] включают в себя 5 больших и 11 малых критериев и, в отличие от других, не требуют для постановки диагноза обязательного наличия высокого титра анти-U1-РНП-антител. Критерии D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal, 1987 г. [72] включают 5 клинических признаков в сочетании с высоким титром анти-РНП аутоАТ. Диагноз СЗСТ выставляется при наличии трех и более клинических критериев (если имеются 1–3-й признаки, необходимо дифференцировать заболевание от ССД), в сочетании с серологическим признаком. Критерии M.F. Kahn и T. Appelboom 1991 г. [73] схожи с критериями D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal. В отличие от последних, они включают 4 клинических критерия. Диагноз выставляется при наличии двух и более клинических проявлений (2–4) в сочетании с серологическими изменениями и синдромом Рейно. Критерии P. Kasukawa и соавт., 1987 г. [74] включают два общих клинических критерия и определенные признаки СКВ, ССД, ПМ. Для постановки диагноза необходимо наличие одного из общих критериев и как минимум по одному проявлению в двух или во всех трех из представленных групп заболеваний соединительной ткани (СКВ и/или ССД и/или ПМ) в сочетании с серологическими изменениями. По данным S. Capelli и соавт. [68], критерии P. Kasukawa и соавт. оказались наиболее чувствительными (75%) по сравнению с критериями D. Alarcon-Segovia и M. Villarreal (73%) и G.C. Sharp (42%).

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о нозологической самостоятельности СЗСТ. В частности, иммуногенетические исследования подтверждают отличия этого заболевания от других CAP3. Так, R. Gunnarsson и соавт. [75, 76] в норвежской когорте больных обнаружили ассоциацию аллелей HLA-DRB1*04:01 и HLA-B*08 со СЗСТ, в отличие от СКВ и ПМ/ДМ, для которых наиболее характерными иммуногенетическими маркерами оказались DRB1*03:01 и B*08, а для ССД – DRB1*08:01. Эти результаты были частично подтверждены позже на польской когорте пациентов [77].

Вместе с тем представления о взаимоотношениях СЗСТ с другими системными ревматическими заболеваниями остаются не вполне ясными и требуют дальнейшего изучения. Так, некоторые авторы связывают позитивность по антителам к U1-РНП с перекрестным синдромом, при котором у больного имеется сочетание двух РЗ, удовлетворяющих двум классификационным критериям [68]. Наряду с концепцией самостоятельного заболевания существует мнение о том, что СЗСТ – это дебют иной конкретной системной болезни. Длительные наблюдения показывают нередкую эволюцию СЗСТ в типичные формы ССД или СКВ [78, 79]. В то же время около половины больных сохраняют стабильную клинко-иммунологическую картину на протяжении многих лет [68, 80, 81]. В этом плане интересна гипотеза о протективности аутоАТ к U1-РНП, согласно которой их наличие ассоциируется с более мягким и благоприятным течением РЗ и медленным его прогрессированием [71].

Изучение роли антител к U1-РНП в патогенезе РЗ и формировании клинического фенотипа представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к курации больных.

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343-487 [Guseva NG. Systemic scleroderma. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343-487].
2. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. Москва: Медицина; 1993 [Guseva NG. *Sistemnaya sklerodermiya i psevdosklerodermiteskie sindromy* [Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes]. Moscow: Meditsina; 1993].
3. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):417-26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007
4. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystemfibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-67. doi: 10.1172/JCI13139
5. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69 Suppl 1: S2-6. doi: 10.1136/ard.2009.117119
6. Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, et al. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:641-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.016
7. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42-54. doi: 10.1038/nrrheum.2011.149
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11): 2737-47. doi: 10.1002/art.38098
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101-7.
13. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrom (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8): 1094-100. doi: 10.1002/art.1780330806
14. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1968; 11(5):607-17. doi: 10.1002/art.1780110502
15. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:723-32. doi: 10.1097/01.bor.0000144760.37777.fa.
16. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:35-42. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
17. Walker JG, Fritzler MJ. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):580-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9.
18. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, et al. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011; 10:276-81. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.016.
19. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011;10(10): 624-30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013.
20. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:503-7. doi: 10.1097/00002281-199911000-00010.
21. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1363-73. doi: 10.1002/art.10977.
22. 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.13652133.2007.08392.x.
23. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3902-12. doi: 10.1002/art.24038.
24. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66: 754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901.
25. Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007.
26. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2010;(5):5-9 [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Modern technologies and perspectives of laboratory diagnostics of rheumatic diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2010;(5):5-9 (In Russ.)].
27. Аняньева 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.
28. Villalta D, Imbastro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005.
29. Fanning GC, Welsh KI, Bunn C, et al. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Br J Rheumatol*. 1998;37:201-7. doi: 10.1093/rheumatology/37.2.201.
30. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:709-35. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70297-0.
31. Stamenkovic B, Stankovic A, Dimic A, et al. The clinical significance of antibody determination to cyclic citrullinated peptides in systemic sclerosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2012 May-Jun;140(5-6):350-4. doi: 10.2298/SARH1206350S.
32. Horimoto AMC, de Macedo Possamai V, da Costa IP (2016) Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J Arthritis*. 2016;5:190. doi: 10.4172/2167-7921.1000190.
33. 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.
34. 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.
35. Hoffmann AM, Gunnarsson R, Garen T, et al. Performance of the 2013

О Б З О Р Ы

- 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.
36. 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.
37. 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.
38. Krzyszczyk ME, Li Y, Rosset 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.
39. 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
40. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:39-45. doi: 10.1093/rheumatology/37.1.39.
41. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1996;105:475-9. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-774.x.
42. 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.
43. Lerner MR, Steitz JA. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76:5495-9. doi: 10.1073/pnas.76.11.5495.
44. Lutz CS, James J. Antibodies to Spliceosomal Components Dubois' Lupus Erythematosus. Lippincott: Williams & Wilkins; 2007.
45. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. *Clin Immunol.* 2008 Jul;128(1):8-17. doi: 10.1016/j.clim.2008.03.461.
46. Takada K, Suzuki K, Matsumoto M, et al. Clinical characteristics of patients with both anti-U1RNP and anti-centromere antibodies. *Scand J Rheumatol.* 2008 Sep-Oct; 37(5):360-4. doi: 10.1080/03009740802116190.
47. Vlachoyiannopoulos PG, Petrosas C, Tzioufas AG, et al. No evidence of epitope spreading after immunization with the major Sm epitope P-P-G-M-R-P-P anchored to sequential oligopeptide carriers (SOCs). *J Autoimmun.* 2000 Feb;14(1):53-61. doi: 10.1006/jaut.1999.0344.
48. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80-93. doi: 10.1186/ar628.
49. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
50. Mierau R, Moizadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495.
51. Kattah NH, Kattah MG, Utz PJ. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):126-45. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00863.x.
52. 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.
53. Faria AC, Barcellos KS, Andrade LE. Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32:1267-72.
54. 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.
55. St Clair EW, Query CC, Bentley R, et al. Expression of autoantibodies to recombinant (U1) RNP-associated 70K antigen in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;54:266-80. doi: 10.1016/0090-1229(90)90088-8.
56. 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.
57. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, et al. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multi-centre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1047-51. doi: 10.1136/ard.2010.143792
58. Smeenk RJT, Feltkamp TEW. Antinuclear antibodies. In: Delves PJ, Roitt IM, editors. *Encyclopedia of Immunology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. P. 125-33.
59. Ihn H, Yamane K, Yazawa N, et al. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:383-7. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00961.x.
60. Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, et al. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1040-6. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1040.
61. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;22:127-38. doi: 10.1016/0049-0172(92)90006-Y.
62. Generini S, Steiner G, Miniati I, et al. Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement. *Rheumatology.* 2009;48:920-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep138.
63. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, et al. Characteristics and Survival of Anti-U1RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum.* 2016 Feb;68(2):484-93. doi: 10.1002/art.39432.
64. Genth E, Zarnowski H, Mierau R, et al. HLA-DR4 and Gm(1,3;5,21) Are Associated With U1-nRNP Antibody Positive Connective Tissue Disease. *Ann Rheum Dis.* 1987 Mar;46(3):189-96. doi: 10.1136/ard.46.3.189.
65. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Sep;12(5):386-90. doi: 10.1097/00002281-200009000-00006.
66. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol.* 2001 May;54(5):340-7. doi: 10.1136/jcp.54.5.340.
67. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus.* 2012 Nov;21(13):1412-22. doi: 10.1177/0961203312456751.
68. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. «To Be or Not To Be», Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(4):589-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
69. Sharp GC, Irvin WS, May CM. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med.* 1976;295:1149-54. doi: 10.1056/NEJM197611182952101.
70. Minkin W, Rabhan N. Mixed connective tissue disease. *Arch Dermatol.* 1976 Nov;112(11):1535-8. doi: 10.1001/archderm.1976.01630350011003.
71. Sharp GC. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.

О Б З О Р Ы

- (Biomedical Division); 1987. P. 23-30.
72. Alarcon-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987. P. 33-40.
73. Kahn MF, Appelboom T. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, et al. Les Maladies Systemiques. Paris: Flammarion; 1991. P. 545-56.
74. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division); 1987. P. 41-7.
75. 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
76. Flam ST, Gunnarsson R, Garen T, et al. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:528-35. doi: 10.1093/rheumatology/keu310.
77. Paradowska-Gorycka A, Stypinska B, Olesinska M, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients. *HLA Immun Res Genet.* 2016;87:13-8. doi: 10.1111/tan.12698.
78. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore).* 1980; 59:239-48. doi: 10.1097/00005792-198007000-00001.
79. Van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol.* 1994;33:1117-20. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1117.
80. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42:899-909. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<899::AID-ANR8>3.0.CO;2-L.
81. Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol.* 1991;18:1511-9.

Поступила 10.08.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.