

Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну

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
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А

У пациентов с системной склеродермией (ССД), позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну (анти-U1РНП), в клинической картине и течении болезни имеются особенности: преобладает лимитированная форма заболевания, на первый план выступает воспалительное поражение суставов и мышцы, а кожные проявления слабо выражены. С высокой частотой (68%) выявляется интерстициальное поражение легких. При этом аутоиммунный профиль в данной группе мало изучен.

Цель — изучить уровень основных аутоантител (аутоАТ) у пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, и сравнить их частоту в данной группе и в группах пациентов с фенотипами ССД, ассоциированными с антицентромерными антителами (АЦА) и антителами к топоизомеразе I (анти-Sc170).

Пациенты и методы. Всего в исследование включено 144 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR 2013). У 44 больных, позитивных по анти-U1РНП, определялись аутоАТ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), Ro (анти-Ro), La (анти-La), двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), Sm (анти-Sm), кардиолипину (аКЛ), гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1), анти-Sc170, РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), АЦА — в двух точках. Проведен сравнительный анализ основной группы (больные ССД, позитивные по анти-U1РНП) и групп сравнения (больные ССД, позитивные по анти-Sc170 и АЦА).

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, часто отмечаются перекресты (34%) с ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ), а также сочетание с синдромом Шегрена (СШ; 32,5%). В исследуемой группе часто выявлялись РФ (27%), анти-Ro (41%), анти-дсДНК (50%), редко — анти-Sm (9%), АЦЦП (9%), анти-La (7%), АЦА (11%), анти-Sc170 (9%), аКЛ (2%). Анти-Jo1 и анти-РНКП-III не были выявлены ни у одного больного. У пациентов с ССД, высокопозитивных по анти-U1РНП (более 2 верхних границ нормы), достоверно чаще встречались РФ, анти-Ro, анти-дсДНК ($p < 0,01$).

В динамике анти-U1РНП, выявлявшиеся в дебюте заболевания, сохранялись у 75% больных. Исчезновение аутоАТ наблюдалось у пациентов с исходно низким титром анти-U1РНП. В группе больных, высокопозитивных по анти-U1РНП, при повторном обследовании сохранялась высокая частота выявления других аутоАТ. При сравнении трех групп особенностью основной группы было более частое присутствие других аутоАТ, наиболее значимыми из которых были анти-Ro. Их присутствие ассоциировалось с СШ.

Заключение. Больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, помимо клинических особенностей, отличаются от пациентов с новыми фенотипами ССД более частым присутствием других аутоАТ. Для высокопозитивных по анти-U1РНП больных характерно стойкое повышение уровней РФ, анти-Ro, анти-дсДНК и редкое выявление ССД-специфических аутоАТ (АЦА, анти-Sc170 и анти-РНКП-III).

Ключевые слова: системная склеродермия; аутоантитела; U1-РНП; синдром Шегрена; перекрестный синдром.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lrana@yandex.ru

Для ссылки: Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротейну. Современная ревматология. 2020;14(1):49–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-49-56

Immunological features in anti-U1-ribonucleoprotein antibody positive patients with systemic scleroderma

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

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

In anti-U1-ribonucleoprotein (anti-U1-RNP) antibody positive patients with systemic scleroderma (SSD), the clinical picture and course of the disease have specific features: there is a preponderance of its limited form; inflammatory damage to the joints and muscles comes to the fore; and cutaneous manifestations are mild. Moreover, a high frequency (68%) of interstitial lung disease is found. At the same time, the autoimmune profile in this group has been little studied.

Objective: to investigate the level of major autoantibodies (autoAbs) in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD and to compare the frequency of the autoAbs in this group and in the groups of patients with SSD phenotypes associated with anti-centromere antibodies (ACA) and anti-topoisomerase I (anti-Scl70) antibodies.

Patients and methods. The investigation enrolled a total of 144 patients meeting the 2013 ACR/EULAR SSD classification criteria. Forty-four anti-U1RNP antibody positive patients were found to have autoAbs, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP), anti-Ro, anti-La, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-Sm), anti-cardiolipin (aCL), anti-histidyl tRNA synthetase (anti-Jo1), anti-Scl70, and anti-RNA polymerase III (anti-RNAP-III) antibodies, and ACA in two points. The study group (anti-U1RNP antibody positive patients with SSD) and the comparison groups (anti-Scl70 and ACA positive patients) were comparatively analyzed.

Results and discussion. Anti-U1RNP antibody positive patients with SSD were commonly observed to have overlaps (34%) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, as well as concurrence with Sjögren's syndrome (SS) (32.5%). The study group was found to have frequently RF (27%), anti-Ro (41%), anti-dsDNA (50%) antibodies, rarely anti-Sm (9%), ACCP (9%), anti-La (7%), ACA (11%), anti-Scl70 (9%), and aCL (2%) antibodies. Anti-Jo1 and anti-RNAP-III antibodies were not detected in any patient. SSD patients who were highly positive for anti-U1RNP antibodies (more than 2 upper limits of the reference range) significantly more frequently exhibited RF, anti-Ro and anti-dsDNA antibodies ($p < 0.01$). Over time, anti-U1RNP antibodies detected at the onset of the disease persisted in 75% of patients. autoAbs were observed to disappear in patients with a low baseline titer of anti-U1RNP antibodies. Re-examination demonstrated that the detection rate of other autoAbs remained high in the group of patients who were highly positive for anti-U1RNP antibodies. Comparison of the three groups showed that the specific feature of the study group was the more frequent presence of other autoAbs, among which anti-Ro antibodies were most important. Their presence was associated with SS.

Conclusion. In addition to clinical features, patients with SSD and anti-U1RNP antibody overproduction differ from those with major SSD phenotypes by the more frequent presence of other autoAbs. Persons who are highly positive for anti-U1RNP show the steady-state elevated levels of RF, anti-Ro and anti-dsDNA antibodies and the rare detection of SSD-specific autoAbs (ACA, anti-Scl70 and anti-RNAP-III).

Keywords: systemic scleroderma; autoantibodies; U1-RNP; Sjögren's syndrome; overlap syndrome.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Immunological features in anti-U1-ribonucleoprotein antibody positive patients with systemic scleroderma. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):49–56 (In Russ.).

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-49-56

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными васопастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1]. Одним из важных иммунных нарушений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) является потеря толерантности к собственным антигенам и хроническая В-лимфоцитарная активация, вследствие которой происходит повышенная выработка различных аутоантител (аутоАТ). Обнаружение аутоАТ важно для диагностики ИВРЗ, и некоторые из аутоАТ входят в число классификационных критериев заболевания, используются для оценки активности; их наличие имеет прогностическое значение при отдельных фенотипах ИВРЗ [2, 3]. Установлено, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических фенотипов, а различные клинико-иммунологические фенотипы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, прогнозу [3–6]. Специфичные для ССД аутоАТ появляются на самом раннем этапе, до формирования развернутой клинической картины болезни, поэтому информативны при доклинической диагностике ССД. Для ССД характерно наличие у больного одного специфического аутоАТ, которое сохраняется на протяжении всего заболевания [7–10]. Ранняя диагностика позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию [3, 11]. Кроме того, при ССД встречаются аутоАТ, обнаруживаемые при других ИВРЗ: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Ro/SS-A (анти-Ro), антитела к La/SS-

В (анти-La), антикардиолипиновые антитела (аКЛ). У больных с перекрестным синдромом (т. е. при сочетании двух ИВРЗ) они встречаются чаще, чем в общей популяции больных ССД, и их наличие связано с характерными клиническими проявлениями. Так, к примеру, присутствие АЦЦП у больных ССД ассоциируется с эрозивным артритом [12], РФ и анти-Ro — с синдромом Шёгрена (СШ) [13].

Нами была изучена группа больных ССД, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину (анти-U1РНП). У пациентов с ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП имеются особенности в клинической картине и течении заболевания [14]. Спектр аутоАТ у них мало изучен. В целом работ, посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в зарубежной литературе мало, а в отечественной литературе они отсутствуют. В исследовании S. Capelli и соавт. [15] были отмечены клинически значимые ассоциации анти-U1РНП с другими антиядермными антителами и клиническими проявлениями. Сочетание анти-U1РНП с антителами к Sm (анти-Sm) ассоциировалось с вовлечением почек, с анти-Ro — с поражением нервной системы и легких, с антителами к топоизомеразе I (анти-Scl70) — с поражением пищевода, с антицентромерными антителами (АЦА) — со склеродактилией, с антителами к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и анти-Ro — с серозитами. Более детальное изучение фенотипов ССД, в том числе у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонализированный подход к ведению больных.

Цель данной работы — изучить уровень основных аутоАТ у пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП, и сравнить их частоту в данной группе и в группах пациентов с фенотипами ССД, ассоциированными с АЦА и анти-Scl70.

Пациенты и методы. Всего в исследование включено 144 больных, соответствующих критериям ССД (ACR/EULAR

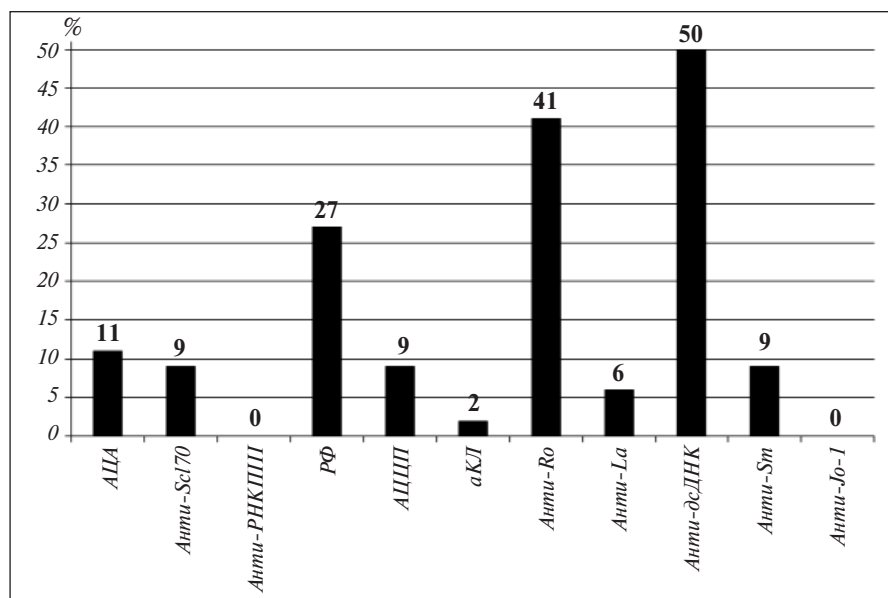


Рис. 1. Частота выявления других аутоАТ у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP, %

Fig. 1. Detection rate of other autoAbs in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD, %

зованием коммерческого набора реактивов Immco (США), компонентов комплемента (С3с, С4) и расширенного спектра аутоАТ – IgM РФ, АЦА, АЦЦП, анти-U1RNP, анти-Sc170, анти-Ro, анти-La, анти-дсДНК, IgM аКЛ, IgG аКЛ, антител к РНК-полимеразе III (анти-РНКПП), анти-Sm, к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1) с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы: критерий Пирсона (χ^2), критерий Манна–Уитни. Различия и связь признаков определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Иммунологические особенности у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1RNP. Обнаружен своеобразный спектр аутоАТ. Все пациенты

2013): 44 из них (I группа, основная) были позитивны по анти-U1RNP, 50 – по анти-Sc170 (II группа) и 50 – по АЦА (III группа). У них проводилось определение ряда аутоАТ; у 44 больных основной группы аутоАТ определялись при включении в исследование и через 24 мес. Кроме того, у 24 из этих 44 больных имелись результаты определения анти-U1RNP в дебюте заболевания.

Иммунологическое обследование включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на культуре клеток Her-2 методом непрямой иммунофлюоресценции с исполь-

имели существенное повышение уровня АНФ. Медиана его титра составила 1:1280 [1:640; 1:1280]. Помимо анти-U1RNP, в данной группе больных выявлялись другие аутоАТ (рис. 1). Специфичные для ССД антитела (АЦА и анти-Sc170) обнаружены только у 8 больных, в том числе у 4 пациентов – АЦА, у 3 – анти-Sc170 и у 1 – сочетание АЦА и анти-Sc170.

Часто встречались РФ, анти-Ro, анти-дсДНК, редко – АЦЦП, анти-Sm и аКЛ. Анти-Jo1 и анти-РНКП-III не были выявлены ни у одного больного. Наиболее часто встреча-

Таблица 1. Распределение позитивности по другим аутоАТ у больных исследуемой группы в зависимости от уровня анти-U1RNP, n (%)
Table 1. Distribution of positivity by other autoAbs in the study group patients according to the level of anti-U1RNP antibodies, n (%)

Параметры	Анти-U1RNP		p
	<2N (25–50 Ед/мл)	>2N (>50 Ед/мл)	
Число больных	8 (18)	36 (82)	–
РФ	1 (2)	11 (25)	<0,01
АЦЦП	0	4 (9)	<0,01
Анти-Sc170	4 (9)	0	<0,01
АЦА	1 (2)	4 (9)	н/з
Анти-РНКПП	0	0	н/з
Анти-Ro	4 (9)	14 (32)	<0,01
Анти-La	1 (2)	2 (4)	н/з
Анти-Sm	0	4 (9)	<0,01
Анти-дсДНК	5 (11)	17 (39)	<0,01
Анти-Jo1	0	0	н/з
аКЛ	0	1 (2)	н/з

Примечание. Н/з – различия незначимы; N – норма.
Note. NSD – no significant differences; N – normal.

ющиеся аутоАТ (РФ, анти-Ro, анти-дсДНК) выявлялись преимущественно у высокопозитивных по анти-U1RNP больных (табл. 1).

Наличие анти-Ro и/или анти-La ассоциировалось с СШ ($r=0,4$; $p<0,05$). Анти-дсДНК были связаны с наличием перекрестного синдрома ($r=0,3$; $p<0,05$), медиана их уровня составила 16,7 [5,2; 29,5] МЕ/мл, диапазон значений колебался от 0,1 до 300 МЕ/мл, при этом высокие значения выявлялись у больных, имеющих перекрест с системной красной волчанкой (СКВ). РФ и анти-Sm ассоциировались с поражением суставов: выявлена взаимосвязь РФ с артралгиями ($r=0,3$; $p<0,05$), анти-Sm – с синовиитами ($r=0,4$; $p<0,05$); АЦЦП выявлены у 4 больных, имеющих перекрест с ревматоидным артритом (РА), аКЛ присутствовали у одного больного с подтвержденным антифосфолипидным синдромом.

В табл. 2 отражены иммунологические изменения, выявляемые на момент включения и в конце исследования у больных, позитивных по анти-U1RNP. При изучении иммунологических показателей за период 12–36 мес отмечалось значимое уменьшение числа больных, позитивных по анти-U1RNP. В динамике у 9 из 44 больных (20%) отмечалось исчезновение (сероконверсия) анти-U1RNP, однако медиана их уровня осталась прежней (рис. 2).

Следует отметить, что показатели АНФ, анти-U1RNP, РФ, АЦЦП, анти-Ro, анти-La, аКЛ, анти-Jo1 были стабильны и сохранялись у одних и тех же больных. У двух больных, негативных по анти-Sm, при повторном исследовании наблюдалось повышение их уровня выше нормы, а у трех изначально позитивных больных, напротив, уровень анти-Sm нормализовался. У половины больных ($n=13$), позитивных по анти-дсДНК в конце наблюдения, на момент включения в исследование был нормальный уровень анти-

Таблица 2. Иммунологические показатели у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP ($n=44$), на момент включения и в конце исследования
Table 2. Immunological parameters in anti-U1RNP antibody positive patients with SSD at inclusion in the study and at its end ($n=44$)

Параметры	Исходно	В конце исследования	p
АНФ	44 (100)	44 (100)	н/з
Анти-U1RNP	44 (100)	35 (80)	<0,01
АЦА	5 (11)	4 (9)	н/з
Анти-Sc170	4 (9)	4 (9)	н/з
Анти-РНКПП3	0	1 (2)	н/з
РФ	12 (27)	11 (25)	н/з
АЦЦП	4 (9)	4 (9)	н/з
аКЛ	1 (2)	1 (2)	н/з
Анти-Ro	18 (41)	15 (34)	н/з
Анти-La	3 (6)	6 (14)	н/з
Анти-дсДНК	22 (50)	26 (59)	н/з
Анти-Sm	4 (9)	3 (7)	н/з
Анти-Jo1	0	0	н/з
С3	6 (14)	5 (11)	н/з
С4	6 (14)	3 (7)	н/з

Примечание. АНФ (Нер-2) – антиядерный фактор на Нер-2 клетках; С3, С4 – компоненты комплемента.

Note. ANF (HEp-2) – antinuclear factor on HEp-2 cells; complement components C3, C4.

дсДНК, а у 9 изначально позитивных больных, напротив, уровень анти-дсДНК нормализовался.

При оценке динамики содержания анти-U1RNP значимых различий выявлено не было (рис. 3).

У 24 больных определение уровня анти-U1RNP выполнено трижды (до включения в настоящее исследование в дебюте заболевания, а также при включении и в динамике через 24 мес). Все эти пациенты в дебюте ССД были позитивны по анти-U1RNP. У 6 из них отмечалось исчезновение анти-U1RNP в конце наблюдения, причем 4 из этих 6 имели низкое исходное содержание анти-U1RNP. Высокий уровень анти-U1RNP на протяжении исследования сохранял-

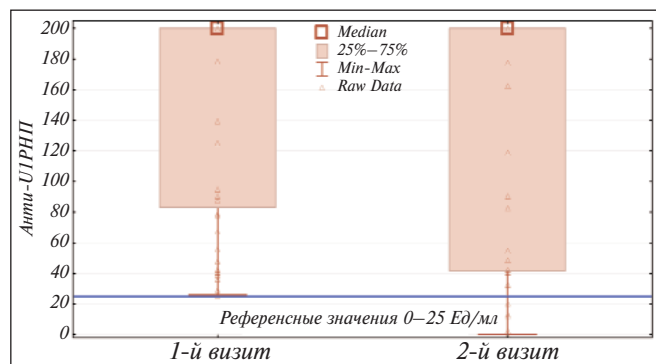


Рис. 2. Уровень анти-U1RNP у больных ССД, позитивных по анти-U1RNP, исходно (1-й визит) и в конце исследования (2-й визит)

Fig. 2. The level of anti-U1RNP antibodies in anti-U1RNP positive patients at baseline (1st visit) and at the end of the study (2nd visit)

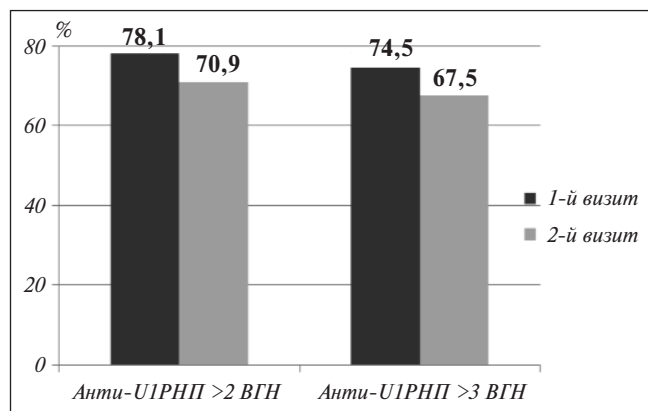


Рис. 3. Частота выявления различных уровней анти-U1RNP (более 2 и 3 верхних границ нормы – ВГН) при первичном и повторном исследовании, %

Fig. 3. Detection rate of different levels of anti-U1RNP antibodies (more than 2 and 3 upper limits of the reference range) during primary and repeated examinations, %

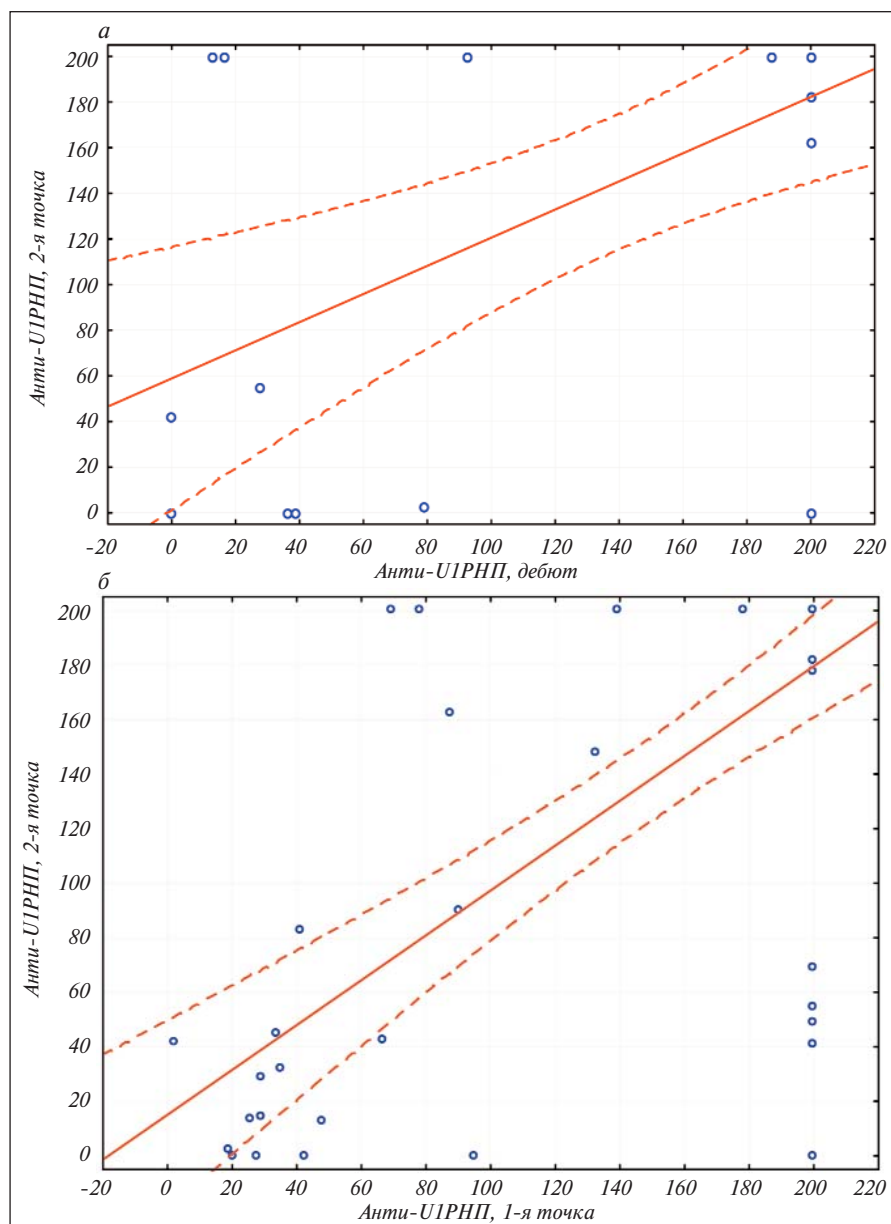


Рис. 4. Изменение уровня анти-У1РНП на протяжении болезни: а — сопоставление уровней анти-У1РНП до начала исследования (в дебюте заболевания) и в конце наблюдения (2-я точка); б — сопоставление уровней анти-У1РНП на момент включения в исследование (1-я точка) и в конце наблюдения (2-я точка)

Fig. 4. Change in the level of anti-U1RNP antibodies over the course of the disease: а — comparison of the levels of anti-U1RNP antibodies prior to the start of the study (at the onset of the disease) and at the end of the observation (2nd point); б — comparison of the levels of anti-U1RNP antibodies at inclusion in the study (1st point) and at the end of the observation (2nd point)

ся, и большему значению данного показателя в дебюте соответствовала его большая величина в последующие годы, что подтвердил корреляционный анализ ($r=0,4$; $p<0,05$; рис. 4).

Кроме того, анти-дсДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще выявлялись у больных с высоким содержанием анти-У1РНП.

Сравнение спектра аутоАТ у больных ССД, позитивных по анти-У1РНП, анти-Sc170 и АЦА. При сравнении иммуноло-

гических показателей у больных ССД, позитивных по анти-У1РНП, анти-Sc170 и АЦА, был отмечен ряд различий (табл. 3). Все обследованные больные имели повышение титров АНФ, причем оно было максимальным в I группе. Медиана составила 1:1280 для I группы и 1:640 для II и III групп ($p_{II}<0,01$; $p_{III}<0,01$). Как уже было сказано выше, в I группе одновременно с анти-У1РНП специфические для ССД аутоАТ (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались у 8 (18%) больных. Нужно отметить, что сочетание со «склеродермическими» аутоАТ встречалось преимущественно у больных с более низкими титрами анти-У1РНП. В группах II и III анти-У1РНП отсутствовали, так как это являлось критерием отбора. Во II группе имелся один больной с сочетанием АЦА и анти-Sc170, он был отнесен ко II группе, учитывая низкопозитивный показатель АЦА.

Особенностью I группы было более частое присутствие других аутоАТ, в частности анти-Ro, что ассоциировалось с СШ.

Обсуждение. Клиническое значение анти-У1РНП при ССД изучено мало. Имеются данные о том, что антитела, действие которых направлено против рибонуклеопротеинов (как анти-У3РНП, так и анти-У1РНП), встречаются чаще у пациентов афроамериканского, чем европеоидного происхождения (соответственно 16 и 7%) [16]. В нашей группе больных ССД, которые имели преимущественно европеоидное происхождение, анти-У1РНП встречались в 19,7% случаев [14].

Дебют у анти-У1РНП-позитивных лиц отмечается в относительно молодом возрасте (в среднем в 33 года), а особенностью клинической картины является развитие выраженных миозита и артрита [17]. Эти данные подтверждались результатами нашего исследования: так, в основной исследуемой группе пациенты были достоверно моложе (средний возраст — 43 года), чем в группах сравнения, а в клинической картине преобладало поражение опорно-двигательного аппарата в виде артрита и миозита [14].

Существенно, что за одним конкретным типом аутоАТ закреплено как минимум два характерных для ССД признака. Например, у больных, позитивных по АЦА, повышен риск развития легочной артериальной гипертензии и в то же время отсутствует тяжелое поражение легких. Это же было справедливо и для носителей анти-У1РНП: так, нами была выявлена

Таблица 3. Иммунологические показатели у больных сравниваемых групп
Table 3. Immunological parameters in patients of the compared groups

Параметры	Группа			P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
	I	II	III			
АНФ (Нер-2), Me [25-й; 75-й перцентили]	1280 [640; 1280]	640 [320; 640]	640 [320; 640]	<0,01	<0,01	н/з
Анти-U1РНП	44 (100)	0	0	<0,01	<0,01	н/з
ССД-специфические аутоАТ:	8 (18)	50 (100)	50 (100)	—	—	—
АЦА	5 (11)	1 (2)	50 (100)	<0,01	<0,01	<0,01
анти-Sc170	4 (9)	50 (100)	0	<0,01	н/з	<0,01
РФ	12 (27)	5 (10)	10/41 (24)	0,03	н/з	н/з
Анти-Ro	18 (41)	0/8 (0)	1/20 (5)	0,02	<0,01	н/з
Анти-La	3 (7)	0/8 (0)	0/19 (0)	н/з	н/з	н/з
Анти-дсДНК	22 (50)	3/9 (33)	4/16 (25)	н/з	н/з	н/з
Анти-Jo1	0	—	—	—	—	—

Примечание. Данные представлены в виде n (%), если не указано иное.
Note. The data are presented as n (%), unless otherwise indicated.

взаимосвязь наличия анти-U1РНП с проксимальной мышечной слабостью и отсутствием поражения почек [14].

В настоящем исследовании при анализе лабораторных показателей установлено, что для основной группы характерна высокая частота иммунологических изменений. Наряду с существенным повышением уровня АНФ и позитивности по анти-U1РНП выявлялись РФ и большой спектр антиядерных аутоАТ: АЦА, анти-Sc170, анти-дсДНК, анти-Sm, анти-Ro, анти-La, аКЛ, — а их присутствие ассоциировалось с особенностями клинической картины. «Специфичные» для ССД аутоАТ: АЦА и анти-Sc170 — обнаруживались у 18% больных. При этом анти-Sc170 присутствовали только у низкопозитивных по анти-U1РНП больных, АЦА преимущественно сочетались с высокими титрами анти-U1РНП, а анти-РНКПП не выявлялись ни у одного больного. Анти-дсДНК, РФ, анти-Ro достоверно чаще выявлялись у высокопозитивных по анти-U1РНП больных. При этом обнаружена ассоциация анти-дсДНК и АЦП с перекрестными состояниями — сочетанием ССД с СКВ и РА; РФ и анти-Sm — с поражением суставов; анти-Ro, анти-La — с наличием СШ.

При анализе данных ретроспективного и проспективного обследования 24 больных показано, что выявленные в дебюте анти-U1РНП сохранялись на протяжении заболевания у 75% из них. При этом, по данным корреляционного анализа, высокому уровню анти-U1РНП в дебюте соответствовали высокие значения этого показателя в последующие годы ($r=0,4$; $p<0,05$).

В одной из отечественных работ, посвященной изучению перекрестных (overlap-) синдромов ССД с РА и ССД с дерматомиозитом/полимиозитом частота выявления анти-U1РНП составила 15% и была значительно выше у больных ССД и РА [18]. В нашей группе больных перекресты встречались в 34% случаев (среди них также чаще выявлялся перекрест с РА). В другой отечественной работе [19] анти-U1РНП встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД (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.

Заключение. Таким образом, помимо клинических особенностей в виде преобладания воспалительных мышечно-скелетных проявлений, частого сочетания с СШ и перекрестами, для больных ССД, высокопозитивных по анти-U1РНП, характерно стойкое повышение уровней РФ, анти-Ro, анти-дсДНК.

Изучение антиядерных аутоАТ при ССД остается актуальным в связи с тем, что некоторые из них входят в классификационные критерии заболевания [20] или применяются для ранней доклинической диагностики ССД [21], 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 [22]. Однако стоит обращать внимание не только на специфические для ССД аутоАТ. Исходя из полученных нами данных, у больного ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП целесообразно определять анти-Ro, анти-дсДНК, РФ. Так, в случае выявления позитивности по анти-Ro велика вероятность сочетания с СШ и показана специфическая диагностика (офтальмологическое/стоматологическое обследование) для его подтверждения или исключения.

Наличие анти-U1РНП представляет большой интерес, так как они встречаются при различных ИВРЗ и некоторые авторы считают их маркером либо самостоятельного заболевания — смешанного заболевания соединительной ткани, либо перекрестного синдрома [6, 23–25]. Необходимо дальнейшее изучение позитивности по анти-U1РНП у больных ССД для уточнения тактики лечения и более четкого определения прогноза заболевания в этой группе больных. Дальнейшее изучение этих аутоАТ направлено на разработку алгоритма ведения позитивных по анти-U1РНП больных, что позволит в более полной мере осуществить персонализированный подход при лечении данной группы пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

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. 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. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338 (In Russ.)].
3. Ананьева ЛП. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 [Ananyeva LP. The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10 (In Russ.)].
4. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99 (In Russ.)].
5. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1045-52. doi: 10.1002/art.38994
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Varga J, Wigley FM. Scleroderma – Systemic Sclerosis. In: *Clinical Immunology*. 5th ed. Elsevier; 2019. P. 747.
11. Ананьева ЛП. Ранняя системная склеродермия — современный алгоритм диагностики (лекция). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):87-93. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1279 [Ananyeva LP. Early systemic scleroderma: a current diagnostic algorithm (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):87-93. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1279 (In Russ.)].
12. StClair 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
13. Horimoto AMC, Possamai VM, Costa IP. Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J Arthritis*. 2016;5:1.
14. Шаяхметова РУ, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):539-44. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544 [Shayakhmetova RU, Ananyeva LP, Koneva OA, et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with systemic sclerosis positive for anti-ribonucleoprotein antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):539-44. doi: 10.14412/1995-4484-2019-539-544 (In Russ.)].
15. 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
16. Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2986-94. doi: 10.1002/art.34482
17. 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
18. 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. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2007-18-23 (In Russ.)].
19. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-23. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423 [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. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423 (In Russ.)].
20. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737-47.
21. 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
22. Hamaguchi Y, Takehara K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis?: News and perspectives. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):201-13. doi: 10.1177/2397198318783930
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. 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
25. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.12.2019/23.01.2020/11.02.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шаяхметова Р.У. <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Старовойтова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Десинова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>