

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕВМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

ШАЯХМЕТОВА

Рушана Ульфатовна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, ПОЗИТИВНЫХ ПО
АНТИТЕЛАМ К РИБОНУКЛЕОПРОТЕИНУ (АНТИ-U1РNP)**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Ананьева Лидия Петровна

Москва — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Аутоиммунные нарушения при системной склеродермии.....	14
1.2. Клинико-иммунологические фенотипы системной склеродермии..	16
1.3. Антитела к рибонуклеопротеину.....	19
1.4. Позитивность по антителам к U1-рибонуклеопротеину при системной склеродермии.....	21
1.5. Значение антител к U1-рибонуклеопротеину при других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.....	22
1.6. Антитела к U1-рибонуклеопротеину и смешанное заболевание соединительной ткани.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Дизайн исследования.....	28
2.2. Характеристика больных основной исследуемой группы.....	30
2.3. Методы исследования.....	31
2.4. Статистическая обработка данных.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	37
3.1. Клиническая картина больных с гиперпродукцией анти-U1РНП на ранней стадии заболевания.....	37
3.2. Клинико-инструментальная характеристика на развернутой стадии заболевания.....	41
3.3. Изменения клинико-инструментальных данных в динамике.....	48

3.4. Оценка изменений лабораторных показателей на развернутой стадии заболевания.....	54
3.5. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину, топоизомеразе-I и антицентромерным антителам.....	61
3.6. Математический анализ и выделение фенотипа ССД, позитивного по анти-U1РНП.....	69
3.7. Общая выживаемость больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину.....	72
3.8. Соответствие больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину, критериям смешанного заболевания соединительной ткани.....	73
3.9. Иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1 у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину.....	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	103
<i>Приложение 1. Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR (2013).....</i>	<i>103</i>
<i>Приложение 2. IMACS FORM 04: мануальное мышечное тестирование.....</i>	<i>104</i>

<i>Приложение 3. Индекс активности Европейской группы по изучению системного склероза (2001).....</i>	<i>106</i>
<i>Приложение 4. Предварительный подбор признаков методом ранговой корреляции Спирмена для проведения множественной логистической регрессии.....</i>	<i>107</i>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АКЛ — антикардиолипидные антитела
- АНФ-HEp-2 — антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2
- Анти-ДНК — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
- Анти-РНКП-III — антитела к РНК полимеразе III
- Анти-Jo1 — антитела к гистидил-тРНК-синтетазе
- Анти-La — антитела к La/SS-B
- Анти-Ro — антитела к Ro/SS-A
- Анти-Sc170 — антитела к топоизомеразе-I
- Анти-U1РНП — антитела к рибонуклеопротеину
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АЦА — антицентромерные антитела
- АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- ГК — глюкокортикоиды
- ДМ — дерматомиозит
- ДСЛ — диффузионная способность легких
- ЖЕЛ — жизненная емкость легких
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания
- ИПЛ — интерстициальное поражение легких
- КФК — креатинфосфокиназа
- ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ММТ — мануальное мышечное тестирование
- МСКТ ОГК — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПМ — полимиозит

РА — ревматоидный артрит

РНП — рибонуклеопротеин

РФ — ревматоидный фактор

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани (синдром

Шарпа)

ССД — системная склеродермия

СКВ — системная красная волчанка

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

СШ — синдром Шегрена

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭНМГ — электронейромиография

ЭхоКГ — эхокардиография

ACR — American College of Rheumatology

NYHA — New York Heart Association

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [5]. Комплексный характер патогенетических нарушений отражается в клиническом полиморфизме заболевания. ССД является классическим примером системного иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ). Аутоиммунные нарушения при ИВРЗ включают большое количество разнообразных отклонений, одним из наиболее значимых и актуальных является выработка аутоантител [1, 39, 46]. Роль аутоиммунитета в патогенезе ССД до конца не изучена. Наличие антител к различным аутоантигенам — характерная черта ССД [53, 79], при которой обнаруживаются как высокоспецифичные антиядерные антитела, так и неспецифические. Специфичные для ССД аутоантитела представлены гетерогенной группой антител, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (центромерами, топоизомеразой I, РНК-полимеразой III и др.) [52, 73]. Существенно, что продукция определенного типа специфичных для ССД аутоантител является уникальной для каждого пациента, и у одного больного редко обнаруживаются два и более типа таких аутоантител. Доминирующий тип аутоантител сохраняется на всем протяжении болезни, новые типы, как правило, не появляются [2].

ССД является гетерогенным заболеванием и определение клинико-иммунологического фенотипа имеет важное значение при выборе терапии и

влияет на дальнейший прогноз. Наиболее подробно описаны фенотипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе 1 (анти-Scl70), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), встречающиеся более чем у 80% всех больных ССД [100]. Имеющиеся аутоантитела являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов, что делает тестирование на аутоантитела неотъемлемой частью диагностики, оценки течения и прогноза заболевания. 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) [123]. Для пациентов с гиперпродукцией анти-РНКП-III характерно быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза [54, 96], сопровождающегося высокой смертностью, а также ассоциация с онкопатологией [1, 91, 99, 104, 110, 141].

Особый интерес вызывают менее изученные антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП). 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 анти-U1РНП.

Имеются данные, что для больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, характерно благоприятное течение заболевания, но в то же время поражение легких у них может носить тяжелый характер, а основной причиной смерти больных является ЛАГ [86, 114, 122].

Работ, посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в зарубежной литературе мало, а отечественные исследования по этой теме отсутствуют. Нет данных по оценке терапии в этой группе больных, и имеются лишь единичные данные о хорошем ответе на терапию

глюкокортикоидами (ГК), полученные преимущественно в результате изучения анти-U1РНП-позитивности в рамках смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) [72, 77, 112]. Известно, что присутствие анти-U1РНП ассоциируется с чертами разных ИВРЗ — системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), поли- и дерматомиозита (ПМ, ДМ), также многие больные удовлетворяют критериям СЗСТ [24, 40, 42]. Важно отметить, что СЗСТ со временем может эволюционировать в типичную ССД преимущественно лимитированной формы, а также другие ИВРЗ (СКВ, РА), и лишь у трети больных много лет сохраняется стабильная клиническая картина [130].

Более детальное изучение фенотипов ССД, в том числе позитивной по анти-U1РНП, представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в последние годы индивидуальный подход к ведению больных, и будет способствовать улучшению диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Цель исследования

Изучить фенотип больных ССД, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину.

Задачи исследования

1. Дать клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику больных ССД, позитивных по анти-U1РНП.
2. Изучить динамику клинических и лабораторно-инструментальных данных больных, позитивных по анти-U1РНП, за 12 месяцев.
3. Изучить спектр основных аутоантител, включая антиядерные, у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП.

4. Сравнить основные проявления трех клинико-иммунологических субтипов ССД: позитивных по анти-U1РНП (I группа), анти-Sc170 (II группа) и АЦА (III группа).

5. Изучить соответствие больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, критериям СЗСТ, предложенным R. Kasukawa и соавторами (1987).

6. Провести иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП.

Научная новизна исследования

1. Впервые в Российской Федерации детально описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП.

2. Впервые показаны отличия ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП от других форм ССД, состоящие в превалировании проявлений воспалительного характера над сосудистыми и фиброзирующими процессами, в профиле аутоиммунных нарушений и частоте отдельных клинических проявлений.

3. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, впервые выявлено сочетание с синдромом Шегрена (СШ) в 33% случаев.

4. Впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям СЗСТ (R. Kasukawa и соавторы, 1987).

5. Впервые определен особый иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1 (класс II) больных ССД российской популяции, позитивных по анти-U1РНП, подтверждающий правомочность выделения нового фенотипа ССД.

Практическая значимость работы

1. На основе полученных данных предложен алгоритм ведения больных ССД, включая пациентов с гиперпродукцией анти-U1РНП.

2. Выделение фенотипа больных ССД с позитивностью по анти-U1РНП в перспективе позволит выявлять заболевание на ранней стадии и назначать более адекватное лечение, потенциально способствуя улучшению прогноза.

3. Материалы исследования рекомендуется включить в программу подготовки врачей и научных работников по специальности «Ревматология».

Положения, выносимые на защиту

1. Дебют и формирование клинического симптомокомплекса у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП характеризуются быстрым развитием клинической картины в первый год заболевания с преобладанием подострого и хронического течения, наличием феномена Рейно с одновременным началом или быстрым присоединением других симптомов.

2. У больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП преобладает поражение суставов и мышц воспалительного характера (синовиты, миозиты), а такой кардинальный признак ССД, как индуративное поражение кожи, менее выражен по сравнению с другими формами ССД по частоте встречаемости и тяжести.

3. Наличие гиперпродукции анти-U1РНП у больных ССД является стойким признаком выраженных аутоиммунных нарушений, включающих повышение других антиядерных аутоантител и/или ревматоидного фактора (РФ). Специфичные для ССД аутоантитела (АЦА, анти-Sc170) выявляются редко (11%).

4. ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП часто сочетается с СШ (в 32% случаев), а также имеет перекрест с другими ИВРЗ у трети больных (34%).

5. Выявленные отличительные особенности дебюта и эволюции заболевания и особенный иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1 обосновывают выделение клинико-иммунологического фенотипа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

В соответствии с поставленной целью исследования автором изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по теме работы и подготовлен обзор литературы, который был опубликован. Диссертант принимал участие в разработке тематических карт пациента с ССД, позитивного по анти-U1РНП.

Согласно поставленным задачам автором сформирована электронная база данных, куда внесены пациенты основной и контрольных групп. Автор лично осуществлял ведение пациентов с ССД в стационаре, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием), а также работал с медицинской документацией (на 12 больных информация получена из архива).

Диссертант самостоятельно проводил физикальное обследование, в том числе оценку поражения кожи (кожный счет), мышечной слабости с использованием мануального мышечного тестирования (ММТ8), индекса активности и тяжести заболевания, а также принимал участие в постановке иммунологических тестов. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе три оригинальные статьи, один литературный обзор, одна лекция в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, семь тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на IV Евразийском конгрессе ревматологов, посвященном 60-летию Института ревматологии имени В.А. Насоновой (Москва, 2018), XVIII Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием (Москва, 2019), I Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых (Москва, 2019), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et contra». Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 15 октября 2019 г.

Внедрение в практику

Полученные в результате исследования данные о клиническом симптомокомплексе у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РNP, особенности инструментальных и лабораторных изменений используются в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью своевременной диагностики и подбора адекватной терапии. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведения практических занятий для врачей и ординаторов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 12 отечественных и 129 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 13 рисунками, 3 клиническими примерами и 4 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аутоиммунные нарушения при системной склеродермии

ССД — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерным поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу феномена Рейно, в основе которых лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии по типу своеобразного облитерирующего эндартериолита [4]. 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 степень инвалидизации больных и общий неблагоприятный прогноз болезни.

Клинические проявления и варианты течения заболевания включают как неблагоприятные быстро прогрессирующие формы, так и длительно текущие доброкачественные варианты болезни. Основные формы, или фенотипы, 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% встречается перекрестная форма, при которой ССД сочетается с РА, ПМ или ДМ, СКВ, СШ и другими аутоиммунными заболеваниями [7, 12, 15, 38, 126]. Очень редко (1–2%) встречается ССД без поражения кожи — висцеральная форма. Клинические формы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов и исходам. Диффузная форма имеет неблагоприятный прогноз, возможности ее лечения

ограничены, особенно в развернутой стадии, когда преобладают процессы необратимого фиброза [3, 4].

Патогенез ССД включает три основных звена: облитерирующую васкулопатию мелких сосудов, гуморальные и клеточные нарушения, дисфункцию фибробластов, вырабатывающих избыточное количество компонентов экстрацеллюлярного матрикса [25, 35, 41, 63, 132]. Известно, что одним из важных иммунных нарушений при ИВРЗ является потеря толерантности к собственным антигенам и хроническая В-лимфоцитарная активация, вследствие которой происходит повышенная выработка различных аутоантител. Обнаружение аутоантител важно для диагностики ИВРЗ, некоторые аутоантитела входят в число классификационных критериев заболевания, используются для оценки активности, их наличие имеет определенное прогностическое значение при отдельных фенотипах ИВРЗ [14, 67, 102].

Аутоантитела, ассоциирующиеся с ССД, впервые были описаны в 1960-х годах [107]. Наличие антител к различным аутоантигенам — характерная черта ССД, их обнаруживают в 95% случаев [32, 33, 118, 136, 137]. В последние годы появляется все больше данных о значимости аутоиммунных нарушений в патогенезе заболевания. Возможно, аутоантигены при ССД высвобождаются в процессе ишемически-реперфузионного повреждения тканей, возникающего на фоне вазоспастических сосудистых реакций, характерных для этого заболевания. В процессе В-клеточной презентации аутоантигенов через костимуляторные поверхностные 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 аутоантител и фиброгенных цитокинов [27, 108, 109, 140]. Однако в целом роль аутоантител в

патогенезе ССД до конца не ясна. В то же время накоплено много информации об их диагностической и прогностической значимости [55, 62, 76, 136].

1.2. Клинико-иммунологические фенотипы системной склеродермии

Специфичные для ССД аутоантитела представлены гетерогенной группой иммуноглобулинов, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (антиядерные антитела). В настоящее время из большого спектра аутоантител, ассоциированных с ССД, наиболее изучены семь — к ним относятся АЦА, анти-Sc170, анти-РНКП-III, антитела к Th/To, антитела к Pm/Sc1, а также анти-U1РНП и U3-РНП [10, 20, 92, 118, 138]. Установлено, что «склеродермические» аутоантитела имеют значение как серологические маркеры определенных клинических фенотипов [2]. Клинико-иммунологические фенотипы ССД отличаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, прогнозу (таблица 1).

Таблица 1. Частота встречаемости и клинические ассоциации ССД-специфических антител [52, 73]

Тип аутоантител	Частота	Форма заболевания	Клинические ассоциации	Прогноз
АЦА	20–38%	лимитированная	ЛАГ	благоприятный
Анти-Sc170	15–42%	диффузная	легочный фиброз, поражение сердца	неблагоприятный
Анти-РНКП-III	5–31%	диффузная	почечный криз, крепитация сухожилий, миозит, контрактуры суставов, синовит	высокая смертность
Анти-U3РНП	4–10%	диффузная	почечный криз, поражение сердца	неблагоприятный прогноз, в особенности у афроамериканцев

Тип аутоантител	Частота	Форма заболевания	Клинические ассоциации	Прогноз
Анти-Th/To	1–13%	лимитированная	легочный фиброз, почечный криз	неблагоприятный
Анти-U11/U12 РНП	3,2%	–	феномен Рейно, поражение ЖКТ, легочный фиброз	высокая смертность
Анти-U1РНП	2–14%	лимитированная	феномен Рейно, отек кистей, миозит, СЗСТ	благоприятный
Анти-PM-Scl	4–11%	перекрест с ПМ, лимитированная	феномен Рейно, артрит, миозит, поражение легких, кальциноз, СШ	благоприятный
Анти-Ku	2–4%	–	миозит, артрит, контрактуры суставов	–
Анти-hUBF(NOR 90)	менее 5%	лимитированная	легкое вовлечение внутренних органов	благоприятный
Анти-Ro52/TRIM21	15–20%	ассоциация с другими ИВРЗ	дебют в более старшем возрасте, легочный фиброз	–

Примечание: анти-U3РНП — антитела к фибрилларину; анти-Th/To — антитела к Th/To-рибонуклеопротеинам; анти-U11/U12РНП — антитела к U11/U12 рибонуклеопротеинам; анти-PM-Scl — антитела к нуклеолярному протеиновому комплексу; анти-Ku — антитела к ДНК-связывающему ядерному белковому комплексу; анти-hUBF (NOR 90) — антитела к ядрышковому транскрипционному фактору; анти-Ro52/TRIM21 — антитела к полипептидам 52kDa/TRIM21; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Специфичные для ССД аутоантитела появляются на самом раннем этапе, до формирования развернутой клинической картины болезни, поэтому информативны при доклинической диагностике ССД. Для ССД характерно наличие у больного одного специфичного аутоантитела, которое сохраняется на протяжении всего заболевания [43, 98, 118, 134]. Ранняя диагностика позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию. Особое

значение имеют ассоциации специфических для ССД антиядерных антител (АЦА, анти-Sc170 и анти-РНКП-III), которые включены в новые классификационные критерии ССД, с характерными клиническими фенотипами. Как видно из таблицы 1, для каждого типа аутоантитела характерна взаимосвязь с определенным симптомокомплексом: наличие анти-Sc170 ассоциировано с диффузной формой болезни, высоким риском тяжелого ИПЛ и поражением сердца, АЦА — с лимитированной формой, высоким риском развития ЛАГ, анти-РНКП-III — с быстрым прогрессированием уплотнения кожи и наиболее высоким риском в отношении развития склеродермического почечного криза и т.д. 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 [26, 103, 105].

Кроме того, при ССД встречаются аутоантитела, обнаруживаемые при других ИВРЗ: РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Ro/SS-A (анти-Ro), антитела к La/SS-B (анти-La), антикардиолипиновые антитела (АКЛ) [75, 88, 139]. У больных с перекрестным синдромом (overlap-синдромом) 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 [116], РФ и анти-Ro — с СШ [61].

Неспецифические аутоантитела при ССД включают антитела к клеткам эндотелия, фибробластам, а также антитела против матриксных металлопротеиназ, различных ростовых факторов и других внеклеточных антигенов (таблица 2) [2]. Считается, что подобные аутоантитела имеют патогенетическое значение, действуя посредством активации сигнальных внутриклеточных путей, вовлеченных в фиброз и сосудистое повреждение при ССД [2].

Таблица 2. Частота встречаемости и клинические ассоциации ССД-неспецифических антител

Параметр	Частота	Клинические ассоциации
Антиэндотелиальные антитела	25–80%	Тяжелые формы феномена Рейно, дигитальные рубчики, дигитальные язвочки, легочная гипертензия, легочный фиброз
Антитела к фибробластам	26–58%	Легочный фиброз
Антитела к фосфолипидам	24%	ЛАГ, ИПЛ, дигитальные язвочки
Антитела к металлопротеиназам	50–70%	Легочный фиброз
Антитела к рецептору фактора роста тромбоцитарного происхождения	6%	–

1.3. Антитела к рибонуклеопротеину

U1-малая ядерная РНК является одним из основных компонентов сплайсосомы. В реакциях сплайсинга предшественника информационной РНК принимают участие пять малых ядерных рибонуклеопротеидных частиц — U1, U2, U4, U5 и U6.

Некоторые из белков малых ядерных рибонуклеопротеидных частиц входят в состав всех малых ядерных рибонуклеопротеидных комплексов, как, например, семь Sm-белков, которые распознаются антителами, вырабатываемыми у больных с СКВ. Другие белки, обнаруживаемые в малых ядерных рибонуклеопротеидных комплексах, проявляют более высокую специфичность и могут быть связаны только с одной единственной малой ядерной рибонуклеопротеидной частицей. Так, анти-U1РНП осаждают только специфическую малую ядерную рибонуклеопротеидную частицу U1 [81].

Комплекс U1-малой ядерной РНК включает три белка — U1-A, U1-C, U1-70 kDa и семь общих белков ядра (рисунок 1), называемых белками Смита (Sm) (Sm-B/SmB', Sm-D1, Sm-D2, Sm-D3, Sm-E, Sm-FiSm-G) [58, 85, 121].

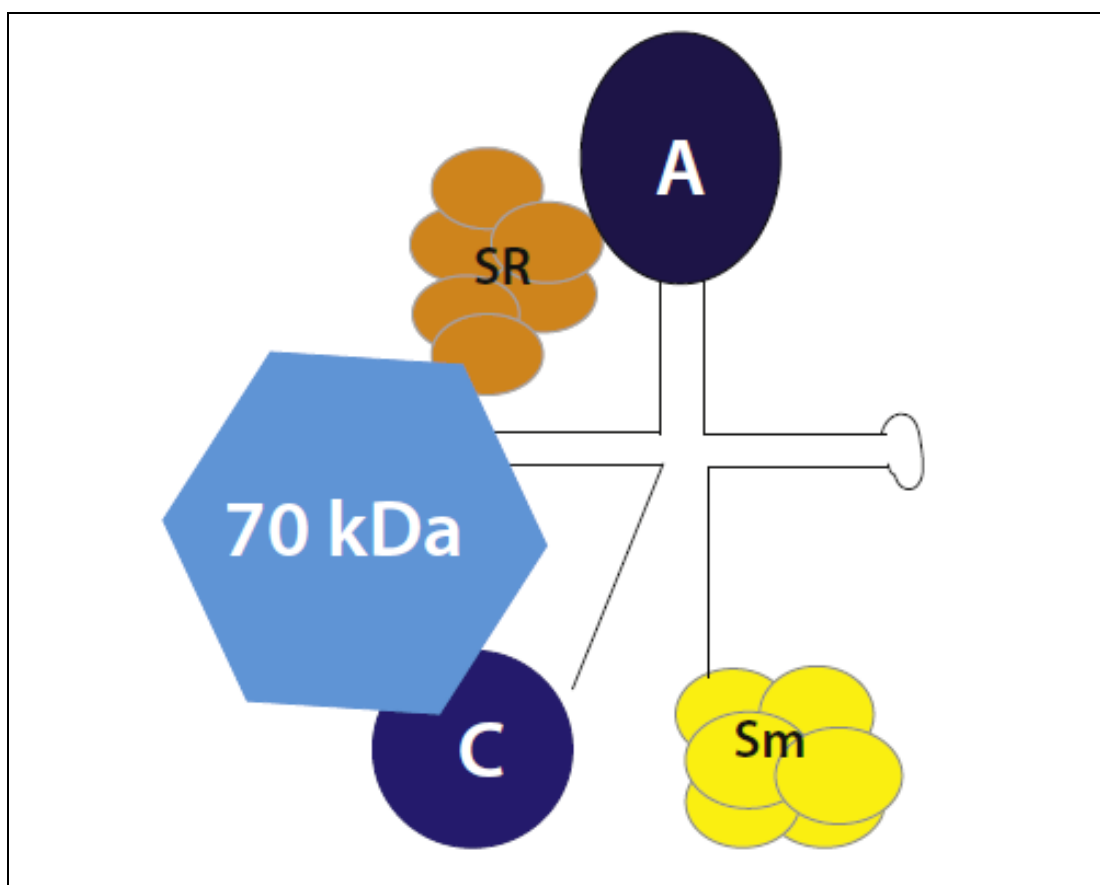


Рисунок 1. Комплекс U1-малого ядерного РНК

Все эти аутоантигены могут взаимодействовать с анти-U1РНП специфическими антителами. P. Vlachoyiannopoulos и соавторы показали, что IgG-антитела к U1РНП более свойственны СЗСТ, тогда как IgM изотип чаще встречается у больных СКВ, хотя оба изотипа могут быть обнаружены при обоих заболеваниях [135]. Анти-U1РНП направлены против белка U1-70 kDa (RNP-70). Они чаще обнаруживаются при ССД и СЗСТ и, как правило, не обнаруживаются при СКВ [56]. Анти-U1РНП при определении методом непрямой иммунофлуоресценции дают чистый крапчатый тип свечения [77]. Больные с анти-U1РНП часто бывают позитивны и по антителам к Sm-антигену, что может объясняться особенностями структуры комплекса U1-snRNP к анти-Ro и анти-La, а также имеются единичные сообщения о сочетании с АЦА [87, 89, 95, 120].

1.4. Позитивность по антителам к U1-рибонуклеопротеину при системной склеродермии

Клиническое значение анти-U1РНП при ССД до сих пор остается неясным, в связи с чем изучение этой группы больных вызывает особый интерес. Данные исследований и литературы об особенностях клинического течения и прогноза заболевания у пациентов с повышенным уровнем анти-U1РНП позволяют высказать гипотезу о том, что позитивность по анти-U1РНП у больных ССД может указывать на определенный фенотип болезни. Наряду с возможностью выделения нового субтипа ССД, интерес представляют также сравнение и поиски отличий у пациентов, позитивных по анти-U1РНП, от других хорошо описанных фенотипов ССД. Частота выявления анти-U1РНП при ССД сильно отличается в зависимости от метода определения, особенностей когорты обследованных больных и этнической принадлежности (таблица 3).

Таблица 3. Частота обнаружения анти-U1РНП при ССД

Источник	Количество больных*	Доля анти-U1РНП позитивных больных
М.Н. Старовойтова [11]	26 из 300	8,6%
М. Jung [68]	195 из 1145	17%
А.М. Hoffmann-Vold [60]	21 из 425	5%
S. Mehra [87]	29 из 528	5,5%
S.W. Graf [49]	9 из 129	7%
М.Е. Krzyszczak [78]:	19 из 105	18%
- кавказцы	10 из 75	13%
- афроамериканцы	7 из 23	30%
Y. Hamaguchi [55]	11 из 203	5%
V. Steen [118]	71 из 1432	13%
J.D. Reveille [106]:	345:	
- испанцы	9 из 77	11%
- афроамериканцы	22 из 77	29 %
- европейцы	9 из 191	5%
S. Jacobsen (реакция гемагглютинации) [66]	15 из 230	6,5
H. Ihn [65]	3 из 13	23%
M. Kuwana [80]	67 из 246	27%

Как видно из таблицы, частота выявления анти-U1РНП при ССД варьирует от 5 до 30% в разных этнических группах, достигая максимума у японцев и афроамериканцев. Частота встречаемости анти-U1РНП в российской группе оказалась близкой к таковой в европейских группах больных ССД.

По предварительным данным, у пациентов, позитивных по анти-U1РНП, более выражено поражение сухожилий и суставов, чаще встречается поражение мышц, более очевидно повышение воспалительной активности, особенно в дебюте, что проявляется лихорадкой, увеличением С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [64].

1.5. Значение антител к U1-рибонуклеопротеину при других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Присутствие анти-U1РНП нередко ассоциируется не только с ССД, но и с другими ревматическими заболеваниями — СКВ, РА, ПМ и ДМ, СЗСТ [31, 72, 82, 131].

В последние годы появились данные о том, что U1-snRNP играет главную роль в патогенезе у ряда пациентов с СКВ, ССД и у большинства, если не у всех, пациентов с СЗСТ. Как компонент U1-РНК, так и специфические белки, особенно U1-70kDa, взаимодействуют с иммунными клетками и их рецепторами путем сложных взаимодействий, которые в итоге приводят к выраженным изменениям в иммунной системе, воспалению и повреждению тканей [72].

Таблица 4. Частота обнаружения анти-U1РНП при некоторых ИВРЗ

Заболевание	Исследование	Количество больных	Доля РНП позитивных больных
СКВ	N. Ambrose [16]	511	29%
	A.C. Faria [44]	47 из 130	36%
	I.E. Hoffman [57]	291	13,2%
	E.W.St. Clair [115]	31 из 96	32%
ПМ/ДМ	M. Koenig [77]	15 из 100	15%
СЗСТ	R. Gunnarsson [51]	147 из 147	100%
РА	R.J. Smeenk, T.E. Feltkamp [113]	—	3%

Как видно из таблицы 4, частота обнаружения анти-U1РНП наиболее высока при СЗСТ, поскольку они являются маркером заболевания и включены в классификационные критерии заболевания [51]. Частота обнаружения анти-U1РНП при СКВ по данным различных исследований варьирует от 13 до 40% [16, 44, 57, 115], что сопоставимо с ССД и также вызывает большой интерес и требует дальнейшего изучения. При ДМ и ПМ частота выявления анти-U1РНП составляет 15% и ассоциируется с перекрестным синдромом и хорошим ответом на ГК [77, 104]. При РА анти-U1РНП встречаются редко — 3% [113].

По имеющимся данным, у пациентов с анти-U1РНП заболевание начинается в более молодом возрасте, дебютом могут быть как феномен Рейно и отек кистей, так и признаки воспалительной артропатии и миопатии, часто возникающие подостро [36, 47, 64, 72, 83]. Со временем болезнь может эволюционировать в различные ИВРЗ. 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 анти-U1РНП, — ЛАГ [114].

Имеются единичные данные об ассоциации РНП-позитивных заболеваний соединительной ткани с HLA-DR. Так, в проводимых исследованиях была показана ассоциация анти-U1РНП с HLA-DR4 [48, 59, 69]. P. Szodoray и соавторы в своем исследовании показали важность не только наличия анти-U1РНП, но и одновременного присутствия антител, специфичных для других ИВРЗ [120]. Так, сочетание анти-U1РНП с антителами к эндотелиальным клеткам и АКЛ ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми поражениями (ЛАГ), а сочетание с АЦЦП — с развитием эрозивного артрита. Формирование иммунных комплексов и снижение компонентов комплемента было связано с ИПЛ и миозитом. В исследовании S. Carrelli и соавторов были отмечены значимые корреляции у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП других антиядерных антител с клиническими проявлениями: анти-Sm — с вовлечением почек, анти-Ro — с вовлечением нервной системы и легких, анти-Sc170 — с поражением пищевода, АЦА — со склеродактилией, антител к двуспиральной ДНК (анти-ДНК) и анти-Ro — с серозитами [30].

1.6. Антитела к U1-рибонуклеопротеину и смешанное заболевание соединительной ткани

Позитивность по анти-U1РНП долго рассматривалась как отличительная черта СЗСТ — болезни, нозологическая самостоятельность которой обсуждается уже более 40 лет [17, 34, 101, 119]. В 1972 г. G.C. Sharp и соавторы выдвинули гипотезу о существовании особой болезни, представляющей своеобразный клинико-иммунологический синдром системного поражения соединительной ткани, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, ПМ или ДМ с наличием антитела к растворимому ядерному РНП в высоких титрах [90, 111] и отличающийся доброкачественным течением заболевания и хорошим ответом на ГК [112]. Авторы расценивали СЗСТ как самостоятельное заболевание прежде всего на основании гиперпродукции анти-U1-РНП, считая этот признак специфическим иммунологическим маркером, а также из-за своеобразия клинических проявлений. Это своеобразие СЗСТ проявлялось отсутствием васкулита и поражения центральной нервной системы, легких, почек, а также доброкачественным течением и высокой эффективностью малых доз ГК [111].

В поздних работах было детально описано вовлечение внутренних органов [124], в частности более тяжелое течение с вовлечением легких, сердца, ЖКТ, в меньшей степени центральной нервной системы и почек [18, 29, 86, 93, 94, 127, 133]. До сих пор нет единого мнения о существовании СЗСТ как самостоятельной нозологической единицы. Некоторые специалисты сомневаются в реальности такого заболевания [17, 119], другие полагают, что СЗСТ — это один из вариантов перекрестного синдрома, либо ранняя («транзиторная») стадия одного из ИВРЗ.

По-видимому, СЗСТ — редкое заболевание, его частота составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения [50, 128]. Чаще болеют женщины: по данным разных авторов, соотношение женщин и мужчин колеблется от 3 к 1 до 16 к 1. Заболевание развивается преимущественно в 28–48 лет (пик

заболеваемости приходится на 40 лет), но может манифестировать в любом возрасте, в том числе в детском и юношеском [125]. Сейчас нет общепринятых критериев диагноза СЗСТ. Было предложено четыре варианта классификационных критериев [13, 70, 71, 112] (таблица 5).

Таблица 5. Классификационные критерии СЗСТ

G.C. Sharp [112]	D. Alarcon-Segovia [13]	M.F. Kahn [70]	R. Kasukawa [71]
<p><i>Большие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Миозит (тяжелый) 2. Поражение легких (ДСЛ<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-U1РНП и негативность по анти-Sm <p><i>Малые критерии:</i></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><i>Клинические критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отек кистей 2. Склеродактилия без или с проксимальной склеродермией 3. Синдром Рейно 4. Миозит (гистологически подтвержденный) 5. Синовит <p><i>Серологические критерии:</i></p> <p>анти-U1РНП >1:1600, крапчатое свечение</p>	<p><i>Клинические критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек кистей 3. Миозит 4. Синовит <p><i>Серологические критерии:</i></p> <p>Высокие титры анти-U1РНП, соответствующее АНА>1:2000, крапчатое свечение</p>	<p><i>Общие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром Рейно 2. Отек пальцев кистей <p><i>Проявления СКВ, ССД и ПМ</i></p> <p><i>СКВ:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Полиартрит 2. Лимфоаденопатия 3. Скуловая сыпь 4. Серозит 5. Лейкопения и/или тромбоцитопения <p><i>ССД:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Склеродактилия 2. Фиброз, и/или изменения по рестриктивному типу, и/или снижение ДСЛ 3. Гипомобильность или дилатация пищевода <p><i>ПМ</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Слабость мышц 2. Повышение мышечных ферментов 3. Изменения по данным электромиографии <p><i>Серологический критерий (обязательный):</i></p> <p>высокие титры анти-U1РНП</p>

Примечание: ДСЛ — диффузионная способность легких; АНА — антинуклеарный фактор.

Критерии G.C. Sharp и соавторов включают 5 больших и 11 малых признаков и, в отличие от других, не требуют обязательного наличия высокого титра анти-U1РНП для постановки диагноза [112]. Критерии D. Alarcon-Segovia и соавторов включают пять клинических признаков в сочетании с высоким титром анти-U1РНП [13]. Диагноз СЗСТ выставляется при наличии трех и более клинических критериев (если имеются 1–3-й признаки, необходимо дифференцировать от ССД) в сочетании с серологическим признаком. M.F. Kahn и соавторы предлагают критерии, схожие с критериями D. Alarcon-Segovia [70]. В отличие от последних, они включают четыре клинических критерия. Диагноз выставляется при наличии двух и более клинических проявлений (2–4) в сочетании с серологическими изменениями и синдромом Рейно. R. Kasukawa и соавторы выделяют два общих клинических критерия и определенные признаки СКВ, ССД и ПМ [71]. Для постановки диагноза необходимо наличие как минимум одного общего критерия, одно и более проявлений из двух и более представленных групп заболеваний соединительной ткани (СКВ, ССД, ПМ) в сочетании с серологическими изменениями. По данным S. Cappelli и соавторов, критерии, предлагаемые R. Kasukawa, оказались наиболее чувствительными (75%) по сравнению с критериями, разработанными D. Alarcón-Segovia (73%) и G.C. Sharp (42%) [112].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о нозологической самостоятельности СЗСТ. В частности, иммуногенетические исследования подтверждают отличия этого заболевания от других ИВРЗ. Так, R. Gunnarsson и соавторы на норвежской когорте больных [50] 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 [45]. Эти результаты были частично подтверждены позже на польской когорте [100].

Представления о взаимоотношениях СЗСТ с другими ИВРЗ остаются не вполне ясными и требуют дальнейшего изучения. Так, некоторые авторы связывают позитивность по анти-U1РНП с перекрестным синдромом —

состоянием, при котором у больного сочетаются два и более ревматических заболевания [30]. Наряду с концепцией самостоятельного заболевания существует мнение, что СЗСТ — это вариант дебюта иной конкретной системной болезни. Длительные наблюдения показывают нередкую эволюцию СЗСТ в типичные ССД или СКВ [97, 130]. В то же время около половины больных сохраняют стабильную клинико-иммунологическую картину на протяжении многих лет, не развивая достоверного ИВРЗ [30, 84]. В этом плане интересна гипотеза о протективных свойствах анти-U1РНП, согласно которой их наличие ассоциируется с более мягким и благоприятным течением ревматического заболевания и медленным его прогрессированием [112]. Таким образом, нозологическая самостоятельность СЗСТ по-прежнему остается не доказанной, нет его унифицированных классификационных критериев и отчетливого понимания взаимоотношений с другими ИВРЗ. В связи с этим в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и лечению данной группы пациентов [23].

Таким образом, можно заключить, что изучение роли анти-U1РНП при ревматических заболеваниях представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в ревматологии персонифицированный подход к ведению больных. В этой проблеме остаются неуточненными многие вопросы, в частности, как отличается частота и выраженность поражения жизненно важных органов — легких (ЛАГ, ИПЛ), сердца (кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости сердца), почек по сравнению с другими фенотипами ССД. Актуальными также остаются вопросы об изменении титра анти-U1РНП у больных ССД на фоне лечения. Коррелирует ли наличие анти-U1РНП с активностью заболевания? Отличается ли прогноз по сравнению с классическими фенотипами ССД и ИВРЗ в целом? Учитывая отсутствие достаточных сведений в данной области, дальнейшее изучение гиперпродукции U1РНП при ревматических заболеваниях представляется перспективным как в научном, так и практическом плане.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящая диссертационная работа выполнена на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы № 364 «Фармакотерапия прогрессирующего системного склероза» и № 383 «Интерстициальное поражение легких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях» (0514-2014-0026). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Работа основана на изучении 180 больных ССД, удовлетворяющих критериям заболевания ACR/EULAR (2013) (приложение 1), госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2011 по 2019 г. (лаборатория микроциркуляции и воспаления, руководитель — профессор, докт. мед. наук Л.П. Ананьева).

Исследование проводилось в два этапа, в ходе работы анализировалась информация из базы данных больных ССД лаборатории микроциркуляции и воспаления, а также данные двухлетнего наблюдения.

На первом этапе в исследование было включено 80 больных, позитивных по анти-U1РНП (основная исследуемая группа). Пациенты отбирались как из общей базы данных, так и из числа госпитализированных в 2017–2018 гг. больных. 58 больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, обследованы в динамике, сроки наблюдения от 12 до 36 месяцев (в среднем через 24 месяца). Из их числа 44 больных прошли расширенное иммунологическое обследование.

Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией.

На втором этапе сравнивались больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, АЦА и анти-Sc170. Для этого из общей базы было отобрано 330 пациентов, обследованных по анти-U1РНП. Из их числа сформированы три группы сравнения: больные, позитивные по анти-U1РНП (65 больных — I группа), АЦА (50 больных — II группа) и анти-Sc170 (50 больных — III группа). Больные, отбираемые во II и III группы, не имели анти-U1РНП.

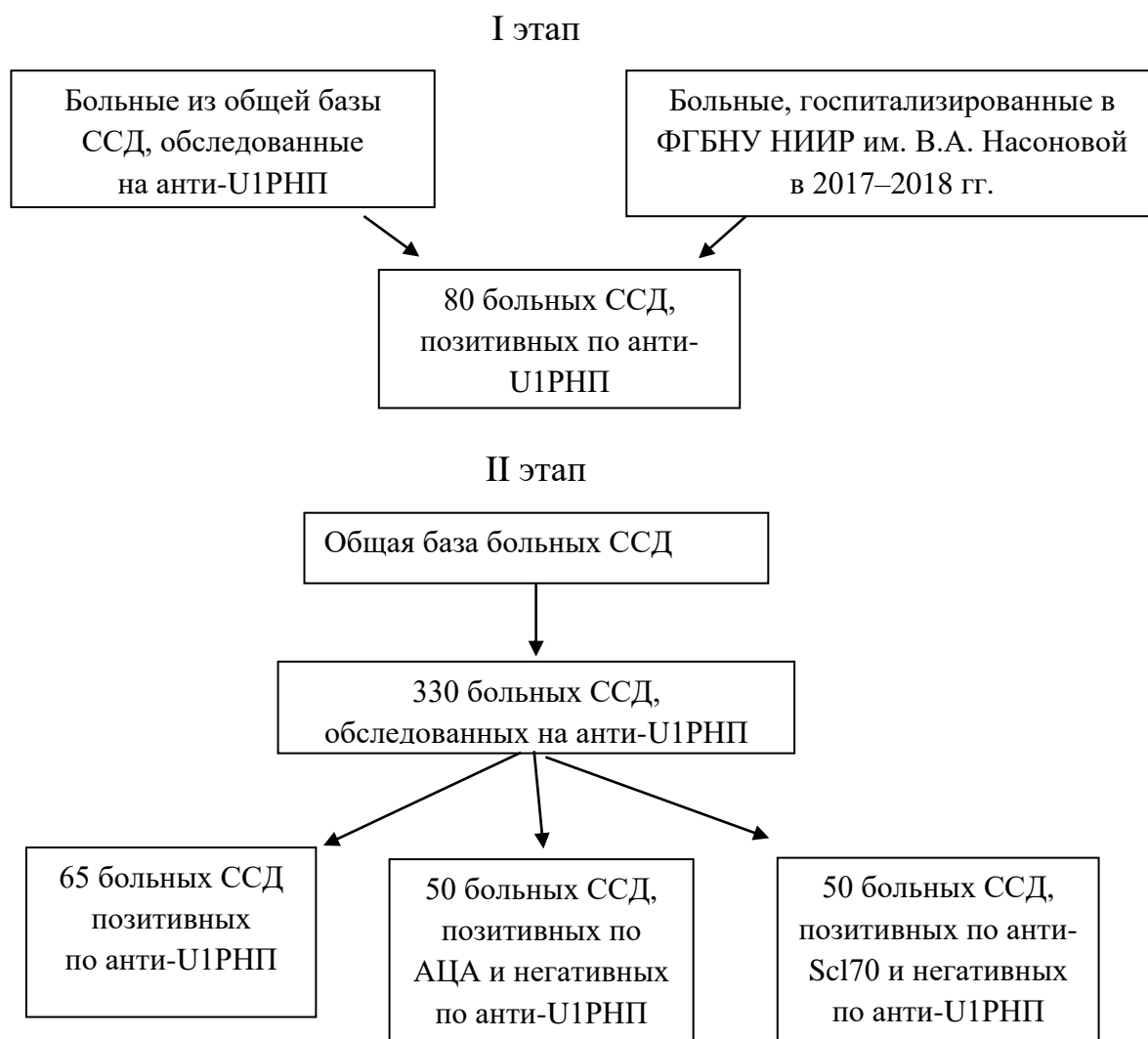


Рисунок 2. Дизайн исследования

45 больных, позитивных по анти-U1РНП, и 45 больных, позитивных по анти-Sc170, исследовались на иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05.

Работа проведена вместе с лабораториями иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (заведующая — канд. мед. наук И.А. Гусева), инструментальной диагностики (заведующий — канд. мед. наук А.В. Волков) и кардиологами (под руководством докт. мед. наук Д.С. Новиковой).

2.2. Характеристика больных основной исследуемой группы

Все пациенты, включенные в исследование, удовлетворяли критериям ССД ACR/EULAR (2013).

В таблице 6 представлено распределение больных основной исследуемой группы по полу, возрасту, длительности заболевания и получаемой терапии в двух точках: при включении и в конечной точке исследования.

Таблица 6. Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РNP (две точки)

Параметры	I точка, n=80	II точка, n=58	p
Возраст, годы, M±δ	44,5±14	46±15	нд
Мужчины, n (%)	9 (11%)	6 (10%)	нд
Женщины, n (%)	71 (89%)	52 (90%)	нд
Общая длительность заболевания, годы, M±δ	12±9	14±9	0,01
Глюкокортикоиды, n (%)	80 (100%)	80 (100%)	нд
Средняя доза ГК, M±д	10±5 мг	8,5±5 мг	0,03
Цитостатические препараты, n (%):	65 (81%)	48 (83%)	нд
- гидроксихлорохин, n (%)	23 (29%)	17 (29%)	нд
- микофенолата мофетил, n (%)	17 (21%)	15 (26%)	нд
- циклофосфан, n (%)	16 (20%)	6 (10%)	нд
- метотрексат, n (%)	13 (16%)	9 (15,5%)	нд
- другие, n (%)	4 (5%)	3 (5%)	нд
- в том числе (сочетание двух препаратов), n	8 больных	2 больных	
Анти-B-клеточная терапия (ритуксимаб), n (%)	10 (12,5%)	13 (22%)	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Большинство больных были женского пола (соотношение женщин к мужчинам — 8 к 1), возраст — от 18 до 76 лет ($44,5 \pm 14$ лет), общая продолжительность заболевания — от 10 месяцев до 45 лет (12 ± 9 лет).

Больные получали стандартную терапию в соответствии с существующими рекомендациями по лечению ССД [9]. Все больные получали терапию ГК (пересчет на преднизолон), при включении в исследование 65 пациентов получали терапию иммуносупрессантами (гидроксихлорахин, микофенолата мофетил, циклофосфан, метотрексат и другие), а также 10 больных находилось на анти-В-клеточной терапии.

2.3. Методы исследования

Клинические и инструментальные методы исследования. В ходе исследования нами проведено детальное изучение анамнеза и медицинской документации, включая заполнение опросника по клиническим проявлениям на ранней стадии заболевания и на момент исследования, а также по предшествующей медикаментозной терапии. Все больные прошли стандартное физикальное обследование, включающее детальную оценку проявлений ССД. Оценивались форма и течение заболевания согласно отечественной классификации [4], проводилась характеристика кожного синдрома, сосудистых проявлений, поражения опорно-двигательного аппарата, висцеральной патологии, определялись тяжесть и активность болезни.

При оценке кожного синдрома использовались кожный счет по модифицированной методике G.P. Rodnan [28], измерения интердигитального расстояния и ротовой апертуры. Кожные изменения оценивались от 0 до 3 баллов: 0 баллов — отсутствие уплотнения кожи, 1 балл — незначительное уплотнение кожи (собирается в складку), 2 балла — умеренное уплотнение кожи (собирается в складку с трудом),

3 балла — выраженная плотность (деревянистая плотность, невозможность собрать в складку). Измерения оценивались в трех непарных зонах (лицо, грудь, живот) и семи парных зонах (пальцы рук, кисти, предплечья, плечи, бедра, голени, стопы). Сумма выявленных показателей составляла общий кожный счет. Диапазон счета варьировался от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальная сумма баллов во всех 17 областях).

Оценка сосудистых проявлений включала выявление феномена Рейно (клинически и с помощью капилляроскопии ногтевого ложа), дигитальных язвочек, рубчиков и трофических нарушений.

Поражение суставов диагностировали при наличии клинических (болезненность и/или припухлость) и ультразвуковых признаков артритов одного и более суставов, сгибательных контрактур. Некоторым больным проводили рентгенографию суставов кистей и других локализаций (при наличии жалоб).

Поражение мышц регистрировали при наличии проксимальной мышечной слабости с использованием мануального мышечного тестирования (IMACSFORM 04) [74] и при повышении уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в два раза и более по сравнению с нормой, характерных изменений по данным электронейромиографии (ЭНМГ).

По MMT8 оценивалась сила восьми групп мышц (приложение 2) — сгибателей шеи, дельтовидных мышц, двуглавой мышцы плеча, большой и средней ягодичной мышцы, четырехглавой мышцы бедра, разгибателей кисти и тыльных сгибателей стоп на одной стороне (справа, при невозможности оценки справа — слева). Каждую область оценивали от 0 до 10 баллов, где 0 — отсутствие сокращения мышц, а 10 — способность удерживать позицию против сильного давления врача (максимальный суммарный счет 80 баллов).

Оценку висцеральной патологии проводили у всех больных с использованием электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной

эхокардиографии (ЭхоКГ). С целью исключения патологии легких проводилась рентгенография или мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), функциональные легочные тесты, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких, ДСЛ. При наличии показаний (повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) максимально по данным ЭхоКГ выше 40 мм рт. ст. и отсутствии признаков ИПЛ) проводилась катетеризация правых отделов сердца. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась для исключения патологии со стороны ЖКТ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и консультации профильных специалистов, расширенное кардиологическое обследование проводились по необходимости при наличии показаний. Для исключения СШ проводилось стандартное иммунологическое (определение антител к Ro/SS-A и La/SS-B), офтальмологическое (тест Ширмера) и стоматологическое обследование (сиалометрия, при наличии показаний — сиалография и биопсия малых слюнных желез).

Для регистрации ЭКГ (лаборатория функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) использовали электрокардиограф Shiller 1040. ЭКГ-заключение формировалось по имеющимся отраслевым стандартам.

ЭхоКГ (лаборатория функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) проводилась на аппаратах УЗИ GEVivid 7 (General Electrics, США, датчик 3,5 MHz) по стандартному протоколу, использовались следующие методики: двухмерная ЭхоКГ, М-режим, доплерэхокардиография (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

Для оценки состояния паренхимы легких выполнялась МСКТ ОГК (отделение рентгенологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) с использованием компьютерного томографа Siemens Somatom Emotion 6 (Германия).

Спирография с оценкой диффузионной способности легких (лаборатория функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) проводилась на аппаратах Master Screen Pneumo и Master Screen Diffusion фирмы Viasys (Jaeger). Оценивали статические и динамические легочные объемы, а также форсированные вентиляционные потоки. Для определения ДСЛ путем выполнения одиночного вдоха применяли методику Джонса — Мида. Значение ДСЛ выражали в процентах от должной величины. Диапазон нормальных значений легочных объемов варьировал от 80 до 120%.

Видеокапилляроскопию ногтевого ложа (лаборатория функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) выполняли с применением стереомикроскопа Olympus SZX16. Использовали 20-кратное увеличение. Исследование проводили на 2–4-х пальцах кистей с обеих сторон. Выявляли следующие типы изменений капилляроскопической картины: вторичный феномен Рейно, склеродермический тип (ранний, переходный или поздний, активный или неактивный), неспецифические изменения (по классификации M. Cutalo [37]).

ЭГДС (лаборатория патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний) проводили с применением эндоскопа Olympus GIFQ150 для исключения патологии пищевода и желудка.

Для УЗИ органов брюшной полости (лаборатория функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) использовали ультразвуковой сканер Logiq 9.

Катетеризацию правых отделов сердца (отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) проводили плавающим катетером типа Свана Ганца 7F, югулярным доступом под контролем ультразвука.

Для определения активности ССД использовали общий индекс активности ССД (приложение 3).

Лабораторные методы исследования. Лабораторные исследования (клинико-диагностическая лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) включали общие клинические анализы крови и мочи, общепринятые биохимические маркеры, в том числе КФК и лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Проводилось иммунологическое обследование (лаборатория иммунологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) на антинуклеарный фактор (АНФ) на культуре клеток Нер-2 методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США). Также с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ) определялись следующие аутоантитела — анти-U1РНП, АЦА, анти-Sc170, анти-РНКП-III, анти-Ro, анти-La, антитела к Sm, анти-ДНК, компоненты комплимента (С3с, С4), антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1), антитела к кардиолипину IgM и IgG (АКЛ), РФ, АЦЦП. В таблице 7 представлены референсные значения определяемых иммунологических показателей.

Таблица 7. Референсные значения иммунологических показателей

Показатель	Референсные значения
РФ	0–15 МЕ/мл
АЦЦП	0–5 Ед/мл
АНФ	0–1/160
Анти-U1РНП	0–25 Ед/мл
Анти-Sc170	0–25 Ед/мл
АЦА	0–10 Ед/мл
Анти-РНКП-III	0–28 Ед/мл
Анти-Ro	0–25 Ед/мл
Анти-La	0–25 Ед/мл
Анти-Sm	0–25 Ед/мл
Анти-ДНК	0–20 МЕ/мл
С3	0,9–1,8 г/л
С4	0,1–0,4 г/л
Анти-Jo1	0–25 Ед/мл
АКЛ Ig G	0–10 Ед/мл
АКЛ Ig M	0–7 Ед/мл

Кроме данных проспективного исследования на 24 больных имелись данные медицинской документации об уровне анти-U1РNP в дебюте.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 10.0. Количественные показатели описаны в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при нормальном распределении ($M \pm \delta$) и медианы с интерквартильным размахом Me (25; 75 квартили) — при неправильном. Различия признаков в двух группах анализировались с использованием непараметрических методов (критерия Манна — Уитни, критерия Пирсона (χ^2), критерия Фишера (F-распределение)). Для сравнения признаков двух зависимых групп использовали тест Вилкоксона. Для изучения связи между количественными показателями использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмана. Проводилась множественная логистическая регрессия с предварительным подбором признаков методом ранговой корреляции Спирмана. Анализ выживаемости проводили при помощи кривых Каплана — Майера. Различия и связь признаков определяли как статистически значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая картина больных с гиперпродукцией анти-U1РNP на ранней стадии заболевания

Из 330 больных ССД, внесенных в общую базу и имевших достоверный диагноз ССД согласно классификационным критериям ССД ACR/EULAR (2013), 65 (19,7%) были позитивны по анти-U1РNP. Для клинико-лабораторной и инструментальной характеристики количество больных было увеличено — в исследование включили 80 больных ССД, позитивных по анти-U1РNP.

У всех 80 больных ССД, позитивных по анти-U1РNP и включенных в исследование, на основании данных анамнеза и медицинских документов детально изучены клинические признаки ранней стадии заболевания (до двух лет от начала заболевания). Средний возраст дебюта (появление первых признаков заболевания) ССД составил $31,7 \pm 14$ лет. Заболеванию в 47,5% (38 больных) случаев предшествовало воздействие различных провоцирующих факторов: выраженный эмоциональный стресс (болезнь или смерть близкого человека) в 12,5%, переохлаждение — 12,5%, инфекция — 11,25%, инсоляция — 3,75%, вакцинация — 2,5%, обострение хронического заболевания — 2,5%, травма — 1,25%, роды — 1,25%.

Первыми симптомами в большинстве случаев являлись феномен Рейно (56,25%) и поражение суставов (артралгии или артриты) (27,5%). Реже заболевание начиналось с других проявлений — лихорадки или субфебрильной температуры ($n=6$), эритематозных высыпаний на коже лица и туловища ($n=3$), периорбитальных отеков ($n=2$), поражения кожи по типу плотного отека кистей ($n=2$), одышки ($n=2$), гематологических изменений ($n=2$), проксимальной мышечной слабости ($n=1$), стойкого нарушения стула

($n=1$), паротита ($n=1$). Воздействию вредных химических и физико-химических факторов на работе подвергались 10 больных (12,5%).

Моносимптомное начало заболевания наблюдали у 28 больных (35%). После первого проявления заболевания другие симптомы присоединялись быстро, в большинстве случаев (56,25%) в течение первого года (медиана 8 месяцев). Расширение клинической картины происходило за счет неспецифических для ССД симптомов — артралгий, отека кистей, лихорадки, похудения. В целом ранняя стадия заболевания у большинства больных (79%) характеризовалась малосимптомным течением, у 17 (27%) из них длительно сохранялся изолированный синдром Рейно. В 21% случаев отмечалось подострое течение заболевания, преимущественно характеризующееся болями в суставах или полиартритом, лихорадкой или субфебрильной температурой, похудением, выраженной слабостью, высоким СОЭ до 40–60 мм/ч.

В таблице 8 представлены все клинические проявления у больных ССД, позитивных по анти-U1РNP, развившиеся в первые два года болезни.

Таблица 8. Клинические проявления больных ССД, позитивных по анти-U1РNP, на ранней стадии заболевания (до двух лет от начала заболевания), $n=80$

Параметры	<i>n</i>	%
Склеродактилия	12	15
Отек кистей (склередема)	38	48
Гиперпигментация кожи	6	7,5
Гелиотропная сыпь	2	2,5
Эритема на лице	3	3,75
Сосудистые изменения:		
- феномен Рейно	64	80
- дигитальные рубчики	4	5
- дигитальные язвочки	5	6
- дигитальные некрозы	1 из 76	1,3
- другие периферические ишемические нарушения	1	1,25
- телеангиэктазии	6 из 78	7,7
Кальциноз мягких тканей	0	0
Акроостеолиз	0	0
Контрактуры суставов кистей	3	3,75

Параметры	n	%
Поражение суставов:		
- артралгии	55	69
- артриты (синовиты)	29 из 74	39
Мышечная слабость, боли:	19 из 78	24
- мышечная атрофия	0	0
- миозит (по данным жалоб, повышения мышечных ферментов, ЭНМГ)	29	36
Поражение легких:		
- кашель	2 из 79	2,5
- одышка	11 из 79	14
Поражение сердца:		
- кардиалгии	2 из 78	2,5
- перебои в работе сердца	5 из 77	6,5
Поражение ЖКТ (по жалобам на изжогу или изменениям на ЭГДС)	18 из 58	31
Похудение	27	34
Повышение температуры:	32	40
- субфебрильная температура	15	19
- лихорадка >38°C	17	21
Дисфония	10	12,5

Как видно из таблицы, наиболее частыми проявлениями на ранней стадии заболевания являлись феномен Рейно, отек кистей, поражение суставов, мышц и ЖКТ. Сосудистые ишемические нарушения, характерные для ССД, встречались редко.

Поражение кожи (уплотнение кожи и/или отек кистей) отмечали у 50 (63%) больных преимущественно в виде отека кистей, который носил маловыраженный характер. У небольшого количества пациентов имелись кожные изменения по типу эритематозных высыпаний на коже лица, туловища или конечностей, гелиотропная сыпь и периорбитальные отеки.

У большинства больных наблюдался феномен Рейно (80%), тогда как сосудистые ишемические нарушения (дигитальные рубчики, язвочки, некрозы) встречались редко. Кальциноз мягких тканей, как и акроостеолиз, не выявлены ни у одного больного.

Поражение опорно-двигательного аппарата (суставов и/или мышц) отмечалось у 64 больных (80%). Поражение суставов характеризовалось

наличием артралгий или артритов преимущественно суставов кистей, лучезапястных, реже локтевых, коленных и голеностопных суставов. Контрактуры суставов кистей наблюдались редко. Треть больных имела миозит, 24 пациента отмечали проксимальную мышечную слабость, из них у 10 было выявлено повышение мышечных ферментов (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ).

Часто встречались общие симптомы: похудение у 27 пациентов (34%), повышение температуры — у 32 (40%), в том числе лихорадка выше 38 °С — у 17 больных и субфебрильная температура — у 15 больных. Из 74 пациентов 53 (72%) имели воспалительные проявления (синовит или миозит или повышение температуры) на ранней стадии заболевания, при этом у 36 (49%) из них был либо синовит, либо миозит, у еще 9 больных (12%) наблюдался одновременно синовит и миозит.

Среди патологий внутренних органов преобладало поражение ЖКТ (у 31%), которое проявлялось преимущественно изжогой, гипотонией пищевода по данным ЭГДС, у одного больного отмечено выраженное поражение кишечника в виде стойкой диареи. Поражение легких было выявлено в 14% случаев и характеризовалось быстрым присоединением и нарастанием одышки и/или кашля, наличием изменений по данным инструментальных методов исследования (МСКТ ОГК, функциональные легочные тесты), подтверждающих наличие ИПЛ. Патология сердечно-сосудистой системы встречалась редко (в 9% случаев). Не было выявлено ни одного случая склеродермической почки.

Таким образом, уже на ранней стадии заболевания проявились кардинальные черты ССД — феномен Рейно и отек кистей, но из других проявлений превалировали симптомы, характерные для всех ревматических заболеваний — это поражение мышц и суставов, лихорадка, похудение, воспалительная активность. При том что феномен Рейно проявляется эпизодически, а отек кистей мог быть маловыраженным и не вызывать активных жалоб, на первый план выходили неспецифические симптомы болезни, что затрудняло своевременную диагностику ССД.

3.2. Клинико-инструментальная характеристика на развернутой стадии заболевания

Пациенты изучаемой группы включались в исследование в среднем на 12-м году заболевания и имели развернутую клиническую картину. В таблице 9 представлено распределение больных исследуемой группы по длительности, клиническим формам и характеру течения заболевания в двух точках: при включении исследование и в конечной точке исследования.

Таблица 9. Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-У1РНП (в двух точках исследования)

Параметр	I точка, n=80	II точка, n=58	p
Общая длительность заболевания, годы, M±δ	12±9	14±9	0,01
Форма заболевания, n (%):			
- лимитированная	70 (87,5%)	52 (90%)	нд
- диффузная	10 (12,5%)	6 (10%)	
Перекрест с другим ИВРЗ, n (%)	27 (34%)	19 (33%)	нд
Течение заболевания, n (%):			
- острое, подострое	17 (21%)	11 (19%)	нд
- хроническое	63 (79%)	47 (81%)	
Онкозаболевания в анамнезе и/или на момент исследования	4 (5%)	4 (7%)	нд
Инвалидность:	57 из 71 (80%)	48 из 54 (89%)	нд
- 1-я группа	15 (21%)	10 (18%)	
- 2-я группа	14 (20%)	15 (28%)	
- 3-я группа	28 (39%)	23 (43%)	

Примечание: I точка — включение в исследование, II точка — визит через 24 месяца.

Большинство больных были женского пола, среднего возраста (таблица 8). На момент включения в исследование больные имели среднюю длительность заболевания около 12 лет, т.е. были обследованы в период полностью сформированной картины заболевания. Подавляющее большинство больных имело лимитированную форму и хроническое течение заболевания. Онкологические заболевания встречались редко. Важно отметить, что в

среднем через 12 лет от начала заболевания 80% больных имели инвалидность, в том числе 21% (15 больных) — I группу инвалидности.

Частота выявления признаков, на основании которых был установлен диагноз, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Соответствие больных, позитивных по анти-U1РNP, классификационным критериям ССД

Классификационные критерии ССД	<i>n</i>	%
Проксимальная склеродермия	10	12,5
Уплотнение и утолщение кожи пальцев:		
- склердема	36	45
- склеродактилия	49	61
Дигитальная ишемия:		
- дигитальные рубчики	36	45
- дигитальные язвочки	10	12,5
Телеангиоэктазии	40	50
Капилляроскопические изменения	80	100
ЛАГ или ИПЛ	54	68
Феномен Рейно	80	100
АЦА, анти-Scl70, анти-РНКП-III	9	11

Хотя специфичные для ССД аутоантитела, входящие в классификационные критерии, выявлялись редко, все пациенты удовлетворяли критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [99]. Наиболее частыми из классификационных критериев были феномен Рейно, капилляроскопические изменения, поражение легких. Кроме того, примерно у половины пациентов к моменту установления диагноза уже имелись признаки дигитальной ишемии (дигитальные рубчики, язвочки) и телеангиэктазии. Все больные имели поражение кожи кистей, однако проксимальная склеродермия наблюдалась редко.

Клиническая картина развернутой стадии заболевания, представленная в таблице 11, была полисимптомной и включала классический спектр появлений ССД.

Таблица 11. Клинические проявления больных ССД, позитивных по анти-У1РНП на развернутой стадии (в двух точках исследования)

Параметры	I точка, n=80	II точка, n=58	p _{I-II}
	n (%)		
Изменение кожи:			
- склередема (отек кистей)	36 (45%)	27 (47%)	нд
- склеродактилия	49 (61%)	34 (59%)	
Интердигитальное расстояние справа	17,7±1,8	17,9±1,8	нд
Интердигитальное расстояние слева	17,7±1,7	18,2±1,6	нд
Ротовая апертура, см	4,8±0,8	4,7±0,9	нд
Гиперпигментация кожи	25 (31%)	19 (33%)	нд
Гелиотропная сыпь	9 (11%)	6 (10%)	нд
Эритема на лице	10 (12,5%)	5 (9%)	нд
Сосудистые изменения:			
- феномен Рейно	80 (100%)	58 (100%)	нд
- дигитальные рубчики	36 (45%)	30 (52%)	
- дигитальные язвочки	10 (12,5%)	6 (10%)	
- дигитальные некрозы	5 (6%)	3 (5%)	
- другие периферические ишемические нарушения	3 (4%)	4 (7%)	
- телеангиэктазии	40 (50%)	31 (53%)	
Поражение легких:			
- ИПЛ	52/76 (68%)	44/55 (80%)	нд
- ЛАГ	8 (11%)	2 (4%)	
- ФЖЕЛ<80	17/78 (22%)	10/53 (19%)	
- ФЖЕЛ<70	12/78 (15%)	6/53 (11%)	
- среднее значение ФЖЕЛ	96±19	98±20	
- ОФВ1<80	17/77 (22%)	13/53 (25%)	
- среднее значение ОФВ1	95±20	97±21	
- ЖЕЛ<80	12/63 (19%)	7/40 (17,5%)	
- среднее значение ЖЕЛ	97±18	97±17	
- ДСЛ <80%	60/73 (82%)	30/40 (75%)	
- ДСЛ <55%	19/73 (26%)	15/40 (37,5%)	
- среднее значение ДСЛ	63,5±18	63,7±19	
- СДЛА >40 мм рт. ст.	14 (18%)	8 (14%)	
- среднее значение СДЛА	36±15	34±10	
- 6-минутный тест ходьбы	463±90	475±110	
- кашель	18 (22,5%)	11 (19%)	
- функциональный класс по NYHA:	53 (66%)	40 (69%)	
- 1	27 (34%)	18 (31%)	
- 2	23 (29%)	15 (26%)	
- 3	24 (30%)	21 (36%)	
- 4	6 (7%)	4 (7%)	
Кальциноз мягких тканей	8 (10%)	6 (10%)	нд
Акроosteолиз	15 (19%)	9 (16%)	нд
Крепитация сухожилий	2 (2,5%)	0 (0%)	нд

Параметры	I точка, n=80	II точка, n=58	p-I-II
	n (%)		
Артралгии	46 (57,5%)	37 (64%)	нд
Артриты (синовиты)	21 (26%)	12 (21%)	нд
Контрактуры суставов (кистей)	21 (26%)	13 (22%)	нд
Боль по ВАШ, мм, медиана (квартили)	15 (0;40)	10 (0;30)	нд
Мышечная слабость, боли	26 (32,5%)	19 (33%)	нд
Мышечная атрофия	34 (42,5%)	4 (6,9%)	нд
Снижение показателя ММТ8	6 (7,5%)	16 (30%)	нд
Среднее значение ММТ8	22 (32%)	79,2±1,3	нд
Миозит (по данным жалоб, повышения мышечных ферментов, ЭНМГ и/или снижения ММТ8)	78,9±1,9	23 (40%)	нд
Поражение сердца (по данным ЭхоКГ и ЭКГ):			
- нарушение проводимости сердца	26 (32,5%)	20 (34,5%)	нд
- нарушение ритма сердца	23 (29%)	18 (31%)	
- ишемические изменения	1 (1,25%)	2 (3,5%)	
- очагово-рубцовые изменения	9 (11%)	5 (9%)	
- дисфункция левого желудочка	16 (20%)	17 (30%)	
- зоны гипокинеза	1 (1,25%)	3 (5%)	
- перикардит	18 (22,5)	11 (19%)	
- снижение ФИ <60	11/79 (14%)	10/56 (18%)	
Кардиалгии	16 (20%)	9 (16%)	нд
Перебои в работе сердца	18 (22,5%)	14 (24%)	
Поражение ЖКТ (по данным ЭГДС):			
- гипотония пищевода	63 (79%)	50 (86%)	нд
- признаки гастрита	44 (55%)	40 (69%)	
- поражение кишечника	8 (10%)	6 (10%)	
- эзофагит	30 (37,5%)	22 (38%)	
Поражение почек (острая склеродермическая почка)	0 (0%)	0 (0%)	нд
СШ	26 (32,5%)	21 (36%)	нд
Жалобы на сухость слизистых	28 (35%)	24 (41%)	нд
Повышение индекса активности (>3)	18/75 (24%)	7/55 (13%)	нд
Активность в баллах, медиана	2 (0,75;3,5)	1,75 (1;2,5)	
Похудение	14 (17,5%)	5 (9%)	нд
Субфебрильная температура	4 (5%)	1 (2%)	нд
Лихорадка	13 (16%)	0 (0%)	0,00
Лимфаденопатия	5 (6%)	2 (3,5%)	нд
Дисфония	16 (20%)	14 (24%)	нд

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, нд — недостоверно.

Превалировала лимитированная форма заболевания с поражением кожи, ограниченным кистями, и редко — с диффузным поражением кожи. Изменения кожи отмечались у 86% пациентов: часто встречалась незначительная или умеренно выраженная склеродактилия (медиана кожного счета 2 [0; 3], интердигитальное расстояние справа — $17,7 \pm 1,8$ см, интердигитальное расстояние слева — $17,7 \pm 1,7$ см), мягкий отек кистей, редко — диффузное поражение кожи. Микростомия и «кисет» были умеренно выраженными (ротовая апертура $4,8 \pm 0,8$ см) и мало зависели от длительности заболевания, практически полностью отсутствовали заострение черт и уплотнение кожи лица. У части пациентов кожа лица оставалась интактной. Гиперпигментация, гелиотропная сыпь, эритематозные высыпания встречались редко. Феномен Рейно присутствовал у всех больных. В половине случаев имелись сосудистые изменения: ишемические дигитальные расстройства — почти у половины больных. Дигитальные рубчики и/или язвочки выявлялись часто, в 46% случаев (37 больных), при этом у четверти больных отмечалось рецидивирующее течение. Кроме того, у пяти больных развились дигитальные некрозы. Некрозы и язвы других локализаций встречались относительно редко (как у больных с дигитальными сосудистыми изменениями, так и без них), поражение локализовалось преимущественно в области голени и стоп и в большинстве случаев носило выраженный стойкий характер.

Довольно часто (71%) встречалось поражение опорно-двигательного аппарата. Поражение суставов характеризовалось наличием артралгий и синовитов с преимущественным вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии и быстрым купированием суставного синдрома после начала антиревматической терапии. Акроостеолиз и контрактуры пальцев кистей формировались редко, а крепитация сухожилий и кальциноз

мягких тканей не встречались в данной группе больных. При поражении мышц пациенты не всегда жаловались на слабость и боли в проксимальных группах мышц, но при активном расспросе и тестировании у 34 больных выявлены признаки миопатии. Мышечный синдром имел слабовыраженный характер, с незначительным снижением показателей мануального мышечного тестирования ММТ8 ($78,9 \pm 1,9$ балла), только у 10 больных присутствовало повышение мышечных ферментов (таблица 14) и выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). 13 из 34 больных с признаками поражения мышечной системы прошли ЭНМГ, на которой были выявлены первично-мышечные изменения, чаще малоактивные.

Из 80 пациентов у 56 (70%) имелись воспалительные проявления заболевания (синовит или миозит или повышение температуры), при этом у 27 (34%) из них был либо синовит, либо миозит, еще у 20 больных (25%) наблюдался одновременно синовит и миозит.

Из патологии внутренних органов наиболее часто отмечалось поражение ЖКТ, легких и сердца. Поражение ЖКТ характеризовалось преимущественно поражением пищевода (жалобы на изжогу, затруднение глотания, наличие гипотонии пищевода, эзофагита, подтвержденных данными ЭГДС, в том числе у четырех больных пищевод Барретта), у половины больных — поражением желудка, редко — поражением кишечника. Поражение легких наиболее часто было представлено ИПЛ, сопровождалось жалобами на общую слабость, сухой кашель и одышку. ИПЛ выявлено у 52 больных, в трети случаев с выраженным снижением ДСЛ менее 55% и/или ФЖЕЛ менее 70%, при этом среднее значение показателей объемов оставалось в пределах нормы (таблица 12). У восьми больных выявлена ЛАГ, подтвержденная по данным катетеризации правых отделов сердца.

Таблица 12. Данные спирография и оценка ДСЛ

Параметры	n (%)
ФЖЕЛ <80%	17 из 78 (22%)
ОФВ1 <80%	17 из 77 (22%)
ЖЕЛ <80%	12 из 63 (19%)
ДСЛ <80%	60 из 73 (82%)
Среднее значение ФЖЕЛ, М±δ	96±19
Среднее значение ОФВ1, М±δ	95±20
Среднее значение ЖЕЛ, М±δ	97±18
Среднее значение ДСЛ, М±δ	63,5±18
6-минутный тест ходьбы, М±δ	463±90

Повышение СДЛА (36 ± 15 мм рт. ст.) встречалось у 14 больных (18%), из которых у девяти больных было ИПЛ. У 61 больного имелись признаки склеродермической кардиопатии, часто сочетающиеся с сопутствующей несклеродермической кардиальной патологией, в большинстве случаев представленные нарушением ритма и проводимости сердца, адгезивным перикардитом, диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением сократительной способности сердца, редко — ишемическими и очагово-рубцовыми изменениями.

Не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки (в том числе в анамнезе), средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила в среднем 98 ± 21 мл/мин/м², уровень креатинина — 66 ± 17 мкмоль/л. Однако у 16% больных СКФ была ниже 80 мл/мин/м², что было связано с коморбидными состояниями (хроническим пиелонефритом, длительной гипертонической болезнью и др.).

Следует отметить частое сочетание ССД с СШ у больных позитивных по анти-U1РНП. 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 часть больных жаловалась на значительную стойкую сухость во рту и в глазах.

У 18 из 75 больных выявлялась высокая активность заболевания при невысокой величине показателя — медиана 2 (0,75; 3,5).

3.3. Изменения клинико-инструментальных данных в динамике

В данной работе при анализе эволюции заболевания (таблица 13) было отмечено, что основной симптомокомплекс формируется на ранней стадии заболевания, в течение первых двух лет от появления первого симптома.

Таблица 13. Частота поражения органов и систем в разные периоды болезни.

Параметры	Ранняя стадия	Развернутая стадия	
		I точка, n=80	II точка, n=58
	n (%)		
Поражение кожи	50 (63)	75 (94)	53 (91)
Поражение опорно-двигательного аппарата	64 (80)	57 (71)	42 (72)
Поражение сердца	7 из 78 (9)	61 (76)	46(79)
Поражение легких	11 из 79 (14)	67 (84)	52 (90)
Поражение ЖКТ	18 из 58 (31)	66 (82,5)	52 (90)
Поражение почек	0 (0)	0 (0)	0 (0)

В динамике от ранней до развернутой стадии нарастала частота выявления поражения кожи (увеличение числа больных со склеродактилией) и в значительной степени — внутренних органов (легких, сердца и ЖКТ). В то же время поражение опорно-двигательного аппарата, возникшее на ранней стадии, было стойким, проявления выявлялись одинаково часто как через 12 лет от начала заболевания, так и при проспективном наблюдении. При обследовании в динамике на развернутой стадии (средний период наблюдения 24 месяца) распределение больных исследуемой группы по

полу, возрасту, клиническим формам и характеру течения не изменилось (таблица 8).

Таким образом, у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП через 12 лет, по сравнению с ранней стадией, сформировалась характерная клиническая картина ССД, удовлетворяющая классификационным критериям заболевания, несмотря на низкую частоту выявления специфичных для ССД аутоантител. За два года проспективного наблюдения уже сформировавшаяся клиническая картина болезни существенно не изменилась.

При включении в исследование все пациенты получали терапию ГК, 81% больных находился на терапии цитостатическими препаратами, а также 13 больных получали анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (таблица 6).

При оценке в динамике выявлено достоверное снижение средней суточной дозы ГК, что происходило параллельно со снижением индекса активности, несмотря на отсутствие достоверных статистических различий.

Далее приведено несколько клинических примеров, показывающих особенности своеобразия дебюта с быстрым формированием симптомокомплекса и течения заболевания у данной группы больных.

Клинический случай № 1. Пациент Н., 52 года. С января 2007 г., в возрасте 41 года, его стало беспокоить изменение цвета пальцев кистей на холоде (синдром Рейно), в сентябре появилась резкая слабость и повышение температуры тела до 40 °С. В октябре госпитализирован в инфекционную больницу, к этому времени температура нормализовалась, однако сохранялась слабость, присоединилась боль в проксимальных отделах мышц нижних конечностей. Общие клинические анализы крови и мочи без особенностей. Диагноз установлен не был. В декабре 2007 г. появилась отечность пальцев кистей. Повторно госпитализирован в инфекционную больницу, где получал лечение преднизолоном внутривенно струйно 120–90–60–30 мг с непродолжительным положительным эффектом.

В марте 2008 г. впервые госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, выставлен диагноз «ССД, лимитированная форма, подострое течение». При обследовании: склеродактилия, кожный счет — 4 балла, телеангиэктазии, синдром Рейно, АНФ-her-2 — 1/2560, Scl-70 отрицательный, С3 — 0,8 г/л, С4 — 0,06 г/л (гипокомплементемия), высокочувствительный СРБ — 1,8, RNP-70 >200 Ед/мл (норма 0-25 Ед/мл). Со стороны внутренних органов клинически значимой патологии нет. Диагноз выставлен на основании клинических проявлений, пациент удовлетворял критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. (9 баллов). Назначено лечение — Метипред 10 мг в сутки, Купренил 250 мг в сутки, сосудистые препараты. В 2010 г., учитывая высокую иммунологическую активность (АНФ-her-2 — 1/2560), к терапии была добавлена небольшая доза метотрексата 5 мг в неделю, доза Метипреда снижена до 4 мг в сутки. С декабря 2012 г. выявлено снижение ДСЛ с 86 до 70,9% при нормальных показателях легочных объемов. С февраля 2015 г. выявляется диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. В 2016 г. отмечалось снижение иммунологической активности (АНФ-her-2 — 1/320, RNP-70 — 89,8 Ед/мл), в связи с чем метотрексат отменен, продолжен прием Метипреда 4 мг в сутки. По данным ЭхоКГ, фракция выброса левого желудочка — 63%, СДЛА максимально — 25 мм рт. ст., отрицательной динамики не выявлено. Рентгенография ОГК без видимых очаговых и инфильтративных теней, легочный рисунок незначительно усилен за счет сосудистого компонента, деформирован по петлистому типу. ДСЛ 63.5%, легочные объемы в норме.

У данного пациента отмечался дебют заболевания с синдрома Рейно, с быстрым присоединением лихорадки, артралгий и миалгий. В связи с неспецифичностью проявлений в дебюте заболевания диагноз выставлен не сразу. Через год от начала заболевания пациент стал удовлетворять критериям ССД. Учитывая сохраняющуюся стойкую иммунологическую активность (высокие титры АНФ и анти-U1РНП), выраженный синдром Рейно, наличие отека кистей, снижение ДСЛ, пациент постоянно получал цитостатическую и гормональную терапию. При включении в исследование в

2017 г. клинически определялись телеангиэктазии на коже голеней, живота, грудной клетки, склеродактилия (кожный счет — 2 балла), а поражение суставов (артралгии, синовиты) и мышц отсутствовало (ММТ8 — 80 баллов). Состояние пациента сохранялось стабильным на протяжении проспективного наблюдения, по данным проведенного обследования отрицательной динамики со стороны внутренних органов не обнаружено. Воспалительные проявления в виде миозита, общей слабости и повышения температуры тела, выявляемые в дебюте заболевания, быстро купировались на фоне терапии, а стабильное состояние достигнуто в результате приема минимальных доз препаратов (метотрексат 5 мг в неделю, Метипред 4 мг в сутки), с последующей отменой иммуносупрессанта. Кроме того, за весь период болезни не отмечались ишемические сосудистые проявления, поражение кожи не прогрессировало и ограничивалось уплотнением кожи в области пальцев кистей. Снижение ДСЛ, выявленное в 2012 г. и прогрессирующее до 2016 г., не сопровождалось развитием поражения легких (ИПЛ или ЛАГ). Показатель нормализовался на фоне проводимой терапии. Таким образом, мы наблюдали клинический вариант с быстрым формированием основного симптомокомплекса, высокой воспалительной активностью в дебюте заболевания, хорошим ответом на терапию и относительно благоприятным течением заболевания без тяжелого поражения внутренних органов.

Клинический случай № 2. Пациентка О., 57 лет. Заболевание дебютировало в возрасте 46 лет (2006 г.) с синдрома Рейно, через месяц присоединилось онемение подбородка, осиплость голоса (сохранялась около двух недель), боли в кистях и стопах. Постепенно прогрессировали проявления синдрома Рейно, онемение распространилось с подбородка на губы и щеки, усилились боли в кистях и стопах, появилось онемение стоп.

В июне 2006 г. при обследовании зафиксировано повышение СОЭ до 48 мм в час, диагноз: «Вегетативная полинейропатия верхних конечностей, деформирующая дорсопатия, остеохондроз позвоночника, двусторонняя сенсорная

тугоухость». Был назначен преднизолон 90 мг в сутки. Однако после отмены преднизолона вновь усилились боли в кистях рук. В августе 2006 г. установлен диагноз: «ССД (синдром Рейно, гипотония пищевода, эзофагит, диффузная гиперпигментация, склеродактилия)». Назначен Купренил 1000 мг в сутки (отмена через две недели в связи с непереносимостью). Зимой усилилось чувство стягивания кожи, онемение лица, полости рта. Вновь был назначен преднизолон 10 мг в сутки в феврале 2007 г. С марта 2007 г. стала отмечать перебои в сердце, появилась утренняя скованность (90 минут).

В мае 2007 г. впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтвержден диагноз «ССД, лимитированная форма, синдром Рейно, тригеминальная нейропатия, базальный пневмофиброз, гипотония пищевода, эрозивный эзофагит». Доза преднизолона была повышена до 15 мг в сутки. С сентября 2007 г. беспокоят артралгии, артриты мелких суставов кистей, стоп, коленных суставов, сопровождающиеся повышением воспалительных маркеров (СОЭ и СРБ). По данным рентгенографии эрозий не было, РФ, АЦЦП отрицательные. На основании клинической картины диагноз пересмотрен: «ССД/РА (overlap-синдром)». Назначен метотрексат 10 мг в неделю, в связи с непереносимостью (развитие лекарственного гепатита) заменен на Араву 10 мг в сутки (отмена в связи с непереносимостью).

С 2010 по 2012 гг. отмечалась высокая активность заболевания, в связи с чем проводилась пульс-терапия Метипредом 125–250 мг внутривенно капельно. В 2012 г. возобновлен прием метотрексата в дозе 10 мг в неделю, в сочетании с преднизолоном 10 мг в сутки. За период с 2012 по 2014 г. состояние оставалось стабильным, был однократный эпизод синовита коленных суставов.

В этом случае заболевание дебютировало с синдрома Рейно, диагноз ССД был установлен на первом году заболевания. Однако в дальнейшем присоединились другие проявления, и пациентка стала отвечать критериям РА. Ведущее место в клинической картине заболевания занимало поражение суставов и периферической нервной системы, что потребовало назначения высоких доз ГК в дебюте заболевания с последующим переходом на средние

дозы и присоединением цитостатической терапии. При попытке снижения дозы и полной отмены ГК отмечалось выраженное обострение заболевания. Таким образом, несмотря на относительно благоприятное течение заболевания, потребовалось назначение активной терапии, а при снижении доз препаратов отмечалось обострение заболевания.

Клинический случай № 3. Пациентка К., 59 лет. Заболевание дебютировало в 2000 г., когда в 43 года она отметила побеление кончиков пальцев на холоде (синдром Рейно). Постепенно присоединилась отечность пальцев. В 2004 г. наблюдались артрит левого лучезапястного сустава, уплотнение кожи области декольте, лица, предплечий. По месту жительства выставлен диагноз — ССД. Назначено лечение: сосудистые препараты, Плаквенил (3 месяца), далее Лейкеран (2 месяца, с отменой по причине развития лейкопении), затем Купренил с хорошим эффектом: улучшение общего самочувствия, нормализация температуры, смягчение кожных покровов. В 2005 г. диагноз пересмотрен на ССД с РА. Назначено лечение: 16 мг Метипреда, 12 мг метотрексата. В связи с усилением изжоги, затруднений при глотании проведена ЭГДС и выявлен пищевод Барретта. В октябре 2013 г. выявлены: анемия, лейкопения, снижение уровня железа в крови, небольшая протеинурия, гипокомплиментемия, АНФ-her-2 — 1/640, высокие цифры анти-RNP-70 — более 200 и анти-ДНК — более 300. На основании клинко-лабораторного и инструментального исследования диагноз был пересмотрен на ССД с СКВ (overlap-синдром). Увеличена доза Метипреда до 8 мг в сутки, к терапии добавлен Плаквенил — 400 мг.

В октябре 2016 г. результаты обследования показали следующие результаты: лейкоциты — 3,3, гемоглобин — 105, эритроциты — 5,14, СОЭ — 5 мм/ч, железо — 3,4, высокочувствительный СРБ — 0,7 Мг/л, С3 — 0,76, С4 — 0,1, анти-Scl-70 — 0,1, АЦА — 0,1, АНФ-Her-2 — 1/320 sp (1/160), РФ — 9,5 Ме/мл; анти-ДНК — 39,5 Ед/мл, ДСЛ — 84,3, ФЖЕЛ — 112,0, ОФВ1 — 114,7%, фракция выброса — 62%, СДЛА — 33 мм рт. ст. Учитывая сохраняющуюся анемию, лейкопению, появление гипокомплиментемии, базисная терапия была усилена азатиоприном (100 мг), Метипред оставлен в прежней дозе (6 мг в сутки).

На фоне терапии состояние стабилизировалось, наблюдалась положительная динамика в виде купирования кожных проявлений (гиперемия в области декольте, лица), уменьшения проявлений синдрома Рейно, значительного снижения выраженности одышки, увеличения толерантности к нагрузкам. По данным обследования в 2017 г.: положительная динамика в виде практически полного купирования одышки, увеличения толерантности к нагрузкам, не выявляются гипоккомплиментемии, анти-ДНК, RNP-70. Однако, учитывая сохраняющуюся высокий титр АНФ (1/640), анемию, снижение фракции выброса левого желудочка, базисная терапия продолжена в прежнем объеме.

В клиническом примере № 3 заболевание дебютировало с синдрома Рейно и отечности кистей, на четвертом году заболевания выставлен диагноз ССД. В последующем отмечалось расширение клинической картины, пациентка стала набирать критерии другого ревматического заболевания. Диагноз пересматривался дважды. В 2005 г. — перекрестный синдром ССД с РА, в 2013 г. — с СКВ. Учитывая прогрессирующее течение заболевания, стойкие гематологические нарушения, кожные и сосудистые проявления, пациентке назначена сочетанная терапия ГК и иммуносупрессивным препаратом, на фоне чего отмечается выраженная положительная динамика.

3.4. Оценка изменений лабораторных показателей на развернутой стадии заболевания

При включении в исследование у 45 из 80 больных (56% случаев) отмечалось повышение СОЭ и/или концентрации СРБ. У 14 больных (17,5%) выявлялась лейкопения (минимальное значение $2,1 \times 10^9/\text{л}$). Несмотря на частое поражение мышц, сопровождающееся проксимальной мышечной слабостью, повышение мышечных ферментов отмечалось лишь у 10 больных (12,5%).

Пациенты данной группы имели выраженные иммунологические изменения. У всех был повышен уровень АНФ. Было выявлено существенное повышение уровня АНФ-Нер-2, медиана 1280 [640; 1280]. Из 80 больных, позитивных по анти-U1РНП, 59 (74,5%) имели значительное повышение уровня антитела в три раза больше верхней границы нормы.

Помимо анти-U1РНП, у данной группы больных выявлялись и другие аутоантитела (рисунок 3), но специфичные для ССД аутоантитела (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались только у девяти больных (11%), в том числе у четырех пациентов — АЦА, у еще четырех — анти-Sc170 и у одного сочетание АЦА и анти-Sc170, при этом АЦА в низких титрах.

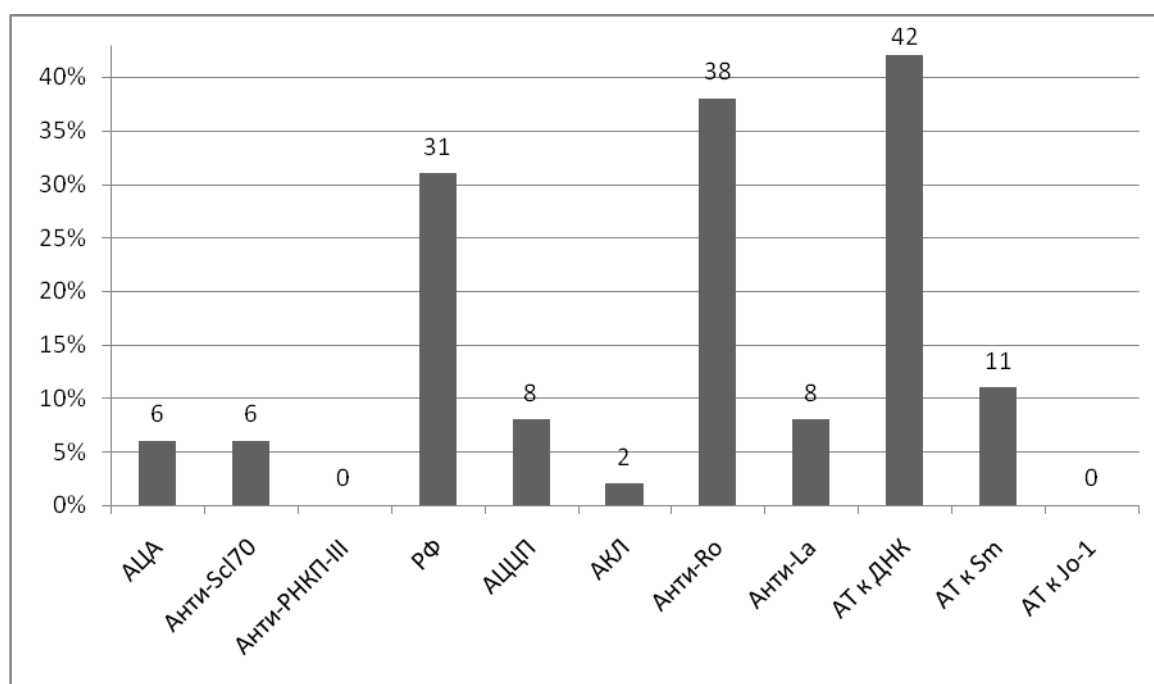


Рисунок 3. Частота выявления других аутоантител у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП

Как видно из рисунка, часто выявлялись РФ, анти-Ro и/или анти-La, анти-ДНК. В тоже время АЦЦП, анти-Sm и АКЛ встречались редко, а анти-Jo1 и анти-РНКП-III не были выявлены совсем (рисунок 4). Наличие анти-Ro и/или анти-La ассоциировалось с СШ ($r=0,4$, $p<0,05$). Обнаружение анти-ДНК имело взаимосвязь с наличием перекрестного синдрома ($r=0,3$, $p<0,05$),

медиана показателя составила 16,7 (5,2; 29,5), диапазон значений колебался от 0,1 до 300 МЕ/мл, при этом высокие значения выявлялись у больных, имеющих перекрест с СКВ. Присутствие РФ и анти-Sm ассоциировались с поражением суставов: выявлена взаимосвязь наличия РФ с артралгиями ($r=0,3$, $p<0,05$), анти-Sm с синовитами ($r=0,4$, $p<0,05$). АЦЦП выявлено у четырех больных, имеющих перекрест с РА. АКЛ присутствовали у одного больного с подтвержденным диагнозом антифосфолипидным синдромом.

При изучении в динамике (таблица 14) отмечалось снижение медианы СОЭ с 20 (10; 40) до 15 (9,5; 22,5) мм/ч и количества больных с повышением СОЭ ($p<0,01$). Достоверно снизился уровень гипергаммаглобулинемии ($p=0,00$). Отмечено увеличение доли пациентов со снижением СКФ <80 мкмоль/л, однако среднее значение показателя оставалось на прежнем уровне. Увеличение доли больных с повышением креатинина не было статистически значимым, но среднее значение показателя достоверно выросло. При этом как в первой, так и во второй точке исследования среднее значение креатинина было в пределах нормы.

Таблица 14. Лабораторные изменения у больных ССД, позитивных по анти-РНП, в двух точках исследования

Параметр	I точка, n=80		II точка, n=58		p
	n	%	n	%	
Повышение СРБ	34	42,5	17	31	нд
Повышение СОЭ	26	32,5	8 из 56	14	0,01
Лейкопения	14	17,5	7 из 56	12,5	нд
Снижение гемоглобина	32	40	22 из 56	40	нд
Тромбоцитопения	3	4	3 из 56	5	нд
Повышение мышечных ферментов (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ)	10	12,5	6	10	нд
КФК, медиана	58 (34;86)		56 (41;84)		нд
АЛТ, медиана	16 (11;26)		15 (11;22)		нд
АСТ, медиана	19 (16;23)		19 (15;26)		нд
ЛДГ, M±δ	234±140		201±59		нд
Общий белок, M±δ	75±8		72±6		0,01

Параметр	I точка, n=80		II точка, n=58		p
	n	%	n	%	
γ-глобулины, M±δ	21,4±7,7		16,7±5,0		0,00
Снижение СКФ<80	13	16	18 из 56	32	0,02
СКФ, M±δ	98±21		91±24		нд
Повышение креатинина	2	2,5	4 из 56	7	нд
Креатинин, M±δ	66±17		73±22,5		0,04
Мочевая кислота, M±δ	297±93		301±109		нд
Суточная протеинурия	1	1,25	1	1,72	нд
Гипокомплементемия	11/62	18	6 из 45	13	нд

У 44 больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, прицельно определен спектр аутоантител в динамике (таблица 15). За 12–36 месяцев статистически значимого изменения большинства иммунологических показателей не наблюдалось.

Таблица 15. Позитивность по аутоантителам у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, в двух точках исследования (n=44)

Параметры	I точка		II точка		p-п
	n	%	n	%	
АНФ-HEp-2, медиана	1280 (640; 1280)		1280 (640; 640)		нд
A-U1РНП	44	100	35	80	0,00
АЦА	5	11	4	9	нд
Анти-Sc170	4	9	4	9	нд
Анти-РНКП-III	0	0	1	2	нд
РФ	12	27	11	25	нд
АЦЦП	4	9	4	9	нд
АКЛ	1	2	1	2	нд
Анти-Ro	18	41	15	34	нд
Анти-La	3	7	6	14	нд
Анти-ДНК	22	50	26	59	нд
Анти-Sm	4	9	3	7	нд
Анти-Jo1	0	0	0	0	нд
Гипокомплементемия:					
С3	6	14	5	11	нд
С4	6	14	3	7	нд

Достоверно снизилась только частота выявления анти-U1РНП, частота остальных аутоантител осталась прежней. Отметим, что показатели АНФ, анти-U1РНП, РФ, АЦЦП, анти-Ro, анти-La, АКЛ, анти-Jo1 сохранялись у одних и тех же больных в тех же значениях. По анти-Sm наблюдалась как позитивная (двое больных), так и негативная (трое больных) сероконверсия, но частота позитивности оставалась низкой. При общем высоком уровне серопозитивности по анти-ДНК в обеих точках исследования динамика этих аутоантител была более выраженной. Так, у половины больных (13 пациентов), у которых во второй точке исследования выявлена позитивность по анти-ДНК, его уровень во время включения в исследование был нормальным, а у девяти изначально позитивных по анти-ДНК больных, напротив, его уровень нормализовался. Как в первой, так и во второй точке исследования анти-ДНК, РФ, анти-Ro, анти-La чаще выявлялись у больных с высокими показателями анти-U1РНП. В динамике уровень анти-U1РНП нормализовался в 20% случаев (9 из 44 больных), однако медиана показателя сохранялась на прежнем уровне (рисунок 4).

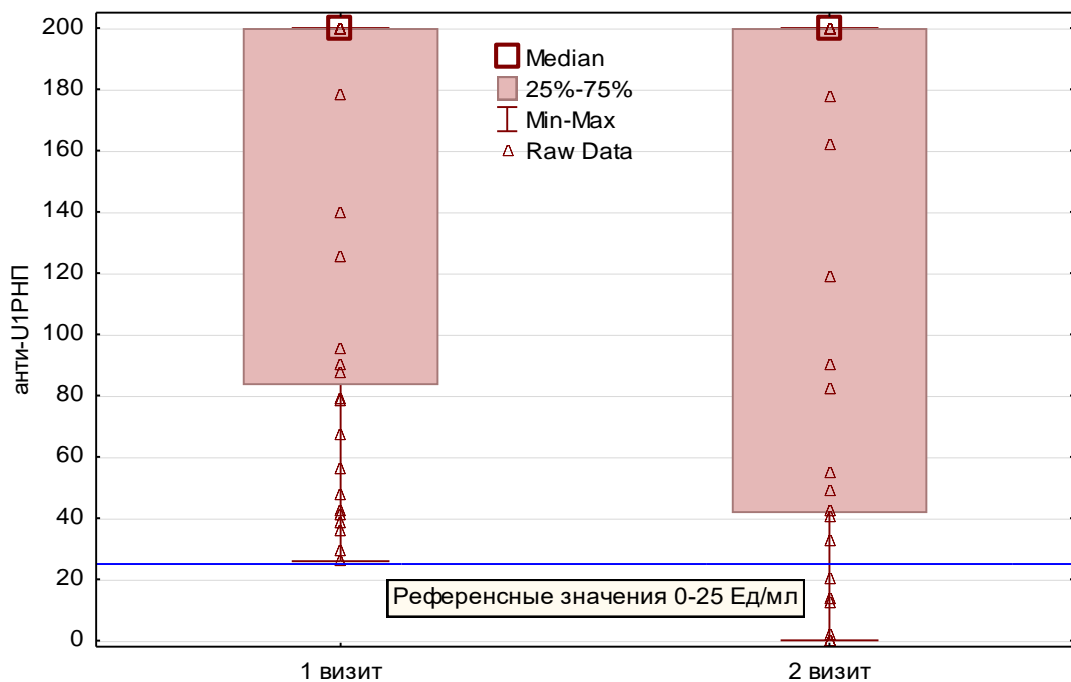


Рисунок 4. Уровень анти-U1РНП у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в двух точках исследования

При сравнении динамики анти-U1РНП у больных с разной исходной степенью повышения этих аутоантител (более двух и трех норм) достоверно значимых отличий выявлено не было (рисунок 5). На момент включения в исследование повышение уровня анти-U1РНП более двух норм (анти-U1РНП >50 Ед/л) выявлялось в 78,1%, более трех норм (анти-U1РНП >75 Ед/л) — в 74,5%. Во второй точке исследования (наблюдение через 12–36 месяцев) эти показатели составили 70,9 и 67,5%, статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,3997$ и $p=0,419$ соответственно).

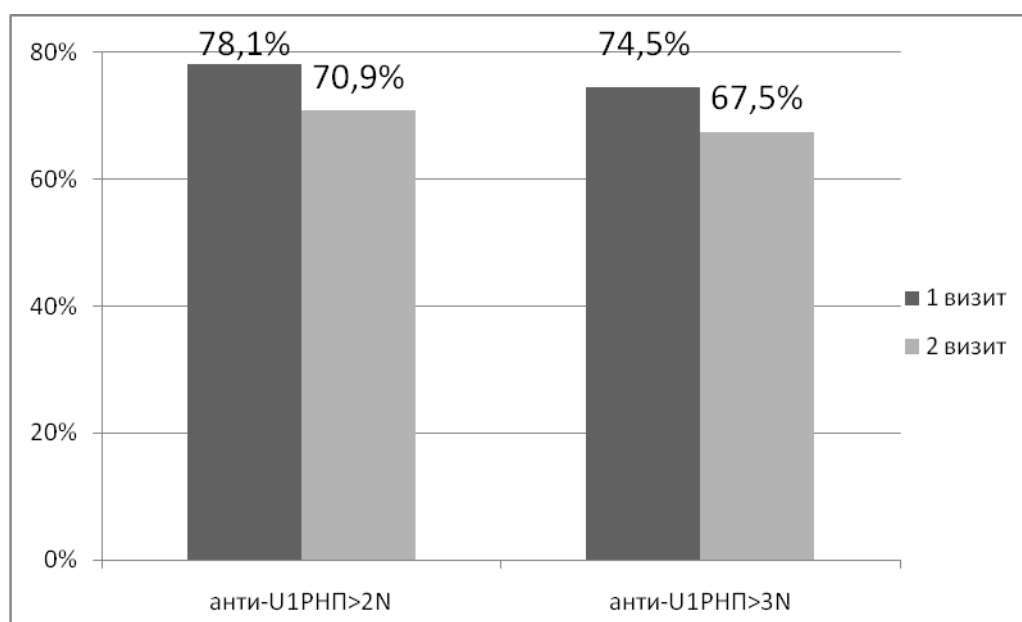


Рисунок 5. Распределение анти-U1РНП в зависимости от уровня повышения показателя (более двух/трех верхних границ нормы) в двух точках

Кроме данных проспективного исследования, мы сравнили уровень U1РНП в дебюте (данные медицинской документации) и на развернутой стадии заболевания у 24 больных. У шести больных отмечалось исчезновение анти-U1РНП в конечной точке исследования, при этом большинство из них (четыре пациента) имели низкий исходный показатель анти-U1РНП. Высокий уровень анти-U1РНП сохранялся в динамике и большему показателю в дебюте соответствовал больший титр анти-U1РНП в последующие годы, что подтвердил корреляционный анализ ($r=0,4$, $p<0,05$) (рисунок 6).

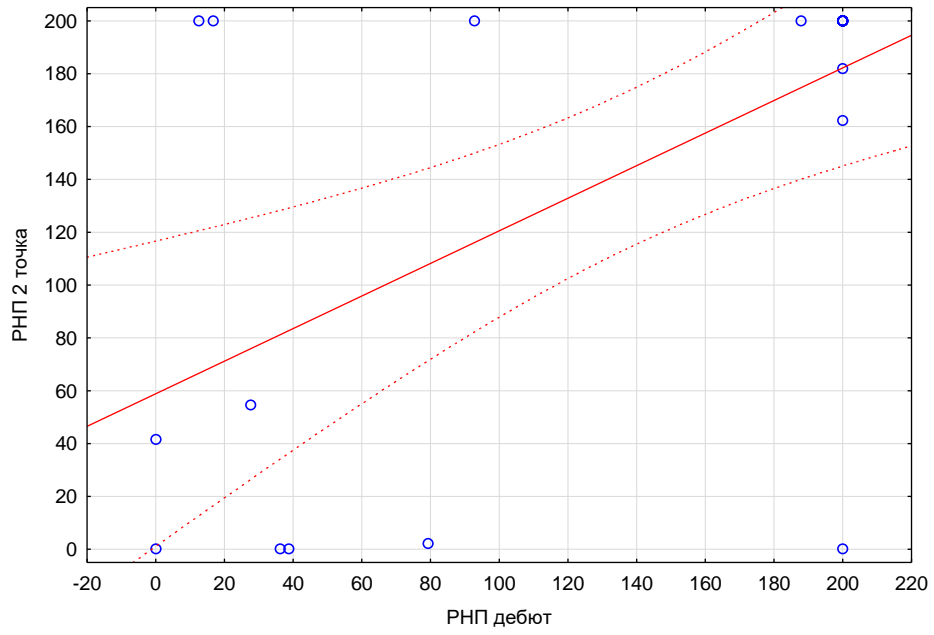
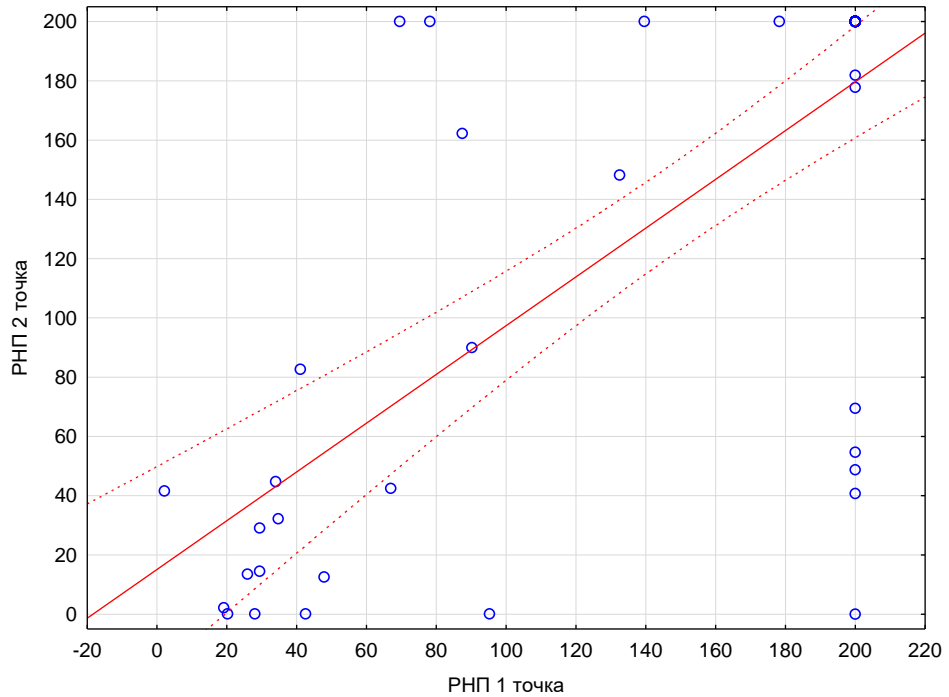
*a**б*

Рисунок 6. Распределение уровня анти-U1РНП в динамике:
a — от первого проявления заболевания до конечной точки исследования;
б — на развернутой стадии заболевания от включения в исследование до
 конечной точки

Также при корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между уровнем анти-U1РНП и наличием проксимальной мышечной слабости. Так, для пациентов с высоким уровнем анти-U1РНП в дебюте было характерно наличие проксимальной мышечной слабости и в момент включения в исследование, т.е. через 12 лет от начала заболевания ($r=0,4$, $p<0,05$).

3.5. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину, топоизомеразе-I и антицентромерным антителам

В данной части работы проведена сравнительная характеристика клинико-лабораторных и инструментальных данных у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, с больными ССД, позитивными по АЦА и анти-Sc170.

Из общей базы данных больных ССД (критерии ACR/EULAR 2013 г.), наблюдаемых в НИИР им. В.А. Насоновой с 2012 по 2017 г., в основную исследуемую группу было отобрано 65 пациентов, позитивных по анти-U1РНП (I группа). В группы сравнения были включены 50 больных ССД, позитивных по анти-Sc170 (II группа) и 50 больных, позитивных по АЦА (III группа). У больных из групп сравнения была подтверждена негативность по анти-U1РНП. При включении в исследование длительность заболевания во всех группах превышала 10 лет, следовательно, больные имели полностью сформированную и развернутую клиническую картину заболевания.

Все пациенты получали стандартное лечение согласно современным рекомендациям [9]. При включении в исследование в I группе средняя доза ГК составила 10 ± 5 мг, иммуносупрессанты на момент включения в исследование получали 84% пациентов. Во II группе средняя доза ГК достигала $8,7\pm 5$ мг, иммуносупрессанты получали 62% пациентов, в III группе средняя доза ГК составила 6 ± 4 мг, иммуносупрессанты принимали 74% пациентов. Сравнительная характеристика больных ССД представлена в таблице 16.

Таблица 16. Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РNP, анти-Sc170 и АЦА

Параметр	I группа	II группа	III группа	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
Средний возраст, годы	43±14	54±11	55±12	0,00	0,00	нд
Пол:						
- мужчины	8	7	3	нд	нд	нд
- женщины	57	44	47	нд	нд	нд
Средняя длительность болезни:						
- от начала феномена Рейно	10±7,5	11±8,8	14±11	нд	0,03	нд
- от первого не-Рейно признака	9±7,1	9±7,9	10±7,8	нд	нд	нд
Форма заболевания, <i>n</i> (%):						
- лимитированная	57 (88)	21 (42)	47 (94)	0,00	нд	0,00
- диффузная	8 (12)	29 (58)	3 (6)			
Перекрест с другим ИВРЗ, <i>n</i> (%)	21 (32)	2 (4)	3 (6)	0,0	0,00	нд
Течение заболевания, <i>n</i> (%):						
- острое или подострое	12 (18)	26 (52)	3 (6)	0,00	0,01	0,00
- хроническое	53 (82)	24 (48)	47 (94)	0,00	0,04	0,00

Как видно из таблицы, I группа отличалась рядом особенностей. Пациенты из I группы были достоверно моложе ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,00$), а во II и III группах не отличались по возрасту. Во всех группах преобладали женщины, доля мужчин в I и II группе составила 14 и 16% соответственно, а в III группе — всего 6% (различия недостоверны). У большинства больных из I группы (так же как III группы) преобладала лимитированная форма и хроническое течение заболевания, в то время как для больных II группы было характерно острое и подострое течение и преобладала диффузная форма заболевания. Для III группы интервал между началом феномена Рейно и началом заболевания составил около 5 лет. У больных II группы этот интервал не превышает 2 лет. В основной группе, несмотря на преобладание лимитированной формы и хронического течения, промежуток между феноменом Рейно и не-Рейно проявлениями составил всего год, предполагая острое начало заболевания, но с последующим переходом в хроническое течение. По частоте встречаемости острого или подострого течения основная группа занимала промежуточное положение между группами сравнения. В основной группе встречалось сочетание ССД с СКВ (12 больных) и ССД с РА (6 больных).

Нами проведен сравнительный анализ признаков поражения кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легких,

сердца, ЖКТ и почек) у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА (рисунок 7).

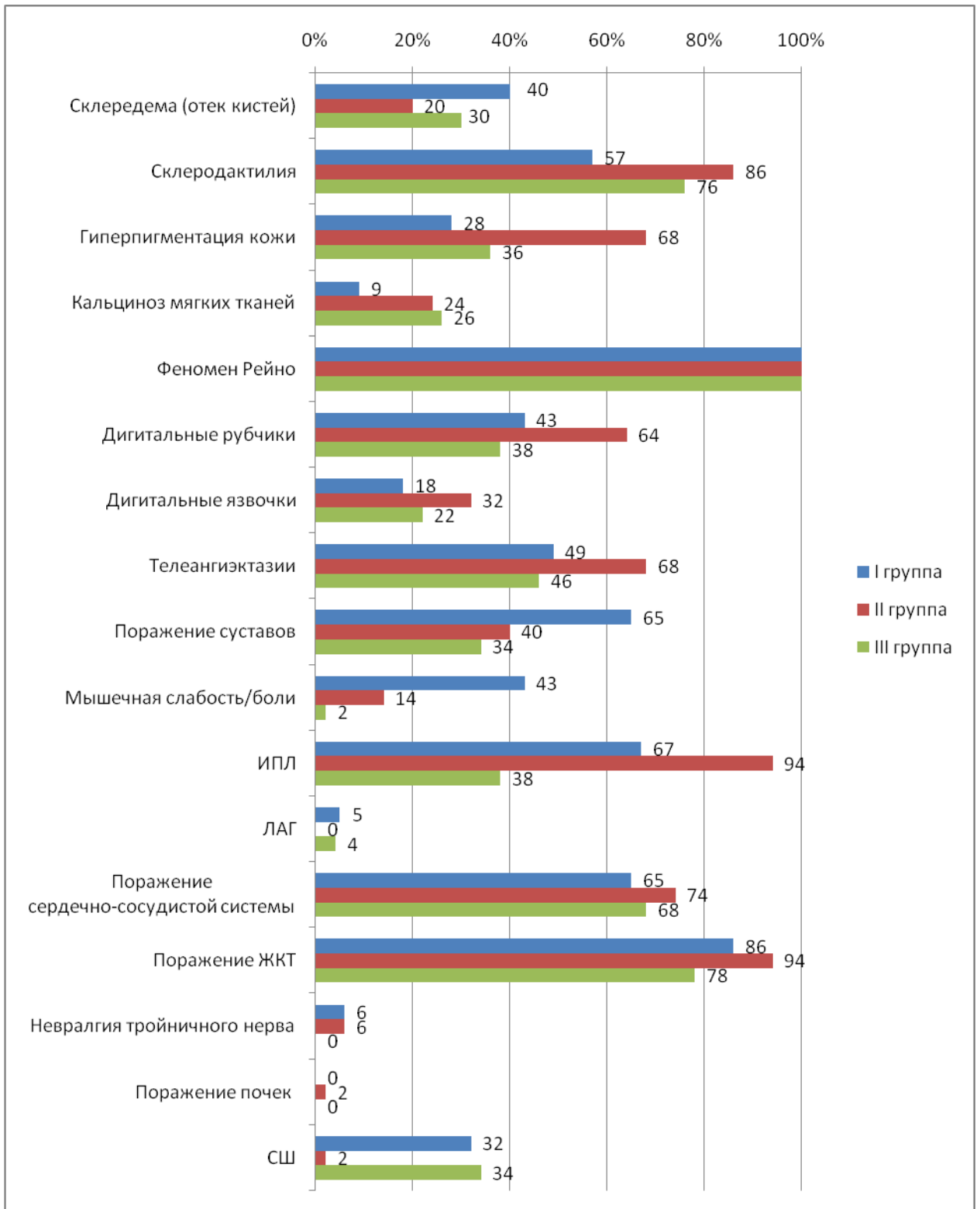


Рисунок 7. Частота клинических проявлений у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

Поражение кожи. Поражение кожи встречалось у всех больных и было представлено следующими характерными для заболевания проявлениями — склеродактилией, склередемой (мягкий отек кистей), гиперпигментацией, кальцинозом мягких тканей. В I группе превалировала склеродактилия, которая тем не менее встречалась реже, чем во II и III группах ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,03$). Второй по частоте встречаемости в I группе была склередема, что достоверно выше, чем во II группе ($p_{I-II}=0,02$). Проксимальная склеродермия встречалась преимущественно во II группе — примерно у трети больных и не была характерна для I и III групп. Важно отметить определенное своеобразие поражения кожи лица в I группе, которое проявлялось типичными микростомией и «кисетом», однако было умеренно выраженным и мало зависело от длительности заболевания. При этом практически полностью отсутствовали заострение черт и уплотнение кожи лица. Кроме того, у части пациентов кожа лица оставалась интактной.

Гиперпигментация кожи редко встречалась в I группе, но присутствовала практически у трети больных III группы и наиболее часто встречалась во II группе ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,03$, $p_{II-III}=0,00$). Кальциноз мягких тканей встречался одинаково часто во II и III группах ($p_{II-III}>0,05$), но не был характерен для I группы ($p_{I-II}=0,03$, $p_{I-III}=0,01$).

Сосудистые изменения. Феномен Рейно присутствовал у всех больных. По данным анамнеза, в отличие от III группы, лишь у части больных I и II групп феномен Рейно в дебюте носил длительный изолированный характер. Другие сосудистые изменения (рисунок 7) чаще всего встречались во II группе ($p_{I-II}=0,00$ и $p_{II-III}=0,00$). Статистически значимых отличий по частоте встречаемости сосудистых изменений в I и III группах выявлено не было. Однако следует отметить, что дигитальные рубчики и/или язвочки выявлялись у позитивных по анти-U1РNP больных реже, чем в группах сравнения, лишь у четверти из них отмечалось рецидивирующее течение и только у четырех больных развились дигитальные некрозы. Некрозы и язвы других локализаций также

встречались относительно редко (как у больных с дигитальными сосудистыми изменениями, так и без них), поражение локализовалось преимущественно в области голени и стоп, в ряде случаев процесс носил выраженный стойкий характер.

Телеангиэктазии и остеолиз встречались в I и III группах одинаково часто. Частота выявления капилляроскопических изменений в основной группе статистически значимо не отличались от двух других групп, хотя у части больных I группы (9%) такие изменения совсем отсутствовали.

Таким образом, сосудистые изменения встречались во всех трех группах, но в основной группе они были наименее выраженными.

Поражение опорно-двигательного аппарата. Поражение опорно-двигательного аппарата включало в себя поражение суставов, мышц, наличие остеолита и формирование сгибательных контрактур (рисунок 7). Поражение суставов достоверно чаще встречалось в I группе по сравнению со II и III группами ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,00$). Поражение суставов в основной группе характеризовалось наличием артралгий и синовитов в большинстве случаев в дебюте заболевания, преимущественным вовлечением суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов, отсутствием эрозивного процесса по данным рентгенографии (на момент включения в исследование), повышением лабораторных воспалительных маркеров и быстрым купированием суставного синдрома после начала антиревматической терапии. У части больных суставной синдром оставался ведущим проявлением на протяжении всего заболевания.

Поражение мышц также наиболее часто встречалось в I группе по сравнению с двумя другими группами ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,00$). При этом пациенты не всегда жаловались на слабость и боли в проксимальных группах мышц, однако при активном расспросе и ММТ8 выявлялись признаки миопатии. Мышечный синдром в основной группе имел слабо выраженное течение, с незначительным снижением показателей ММТ8, и только у небольшой части больных были повышены мышечные ферменты и

выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности). Из 28 больных с признаками поражения мышечной системы 13 прошли ЭНМГ, на которой у 10 были выявлены первично-мышечные изменения, чаще малоактивные.

Сгибательные контрактуры суставов кистей чаще выявлялись во II группе, что, по-видимому, обусловлено не только более частым диффузным поражением кожи, но и вовлечением околоуставных и суставных тканей. Таким образом, поражение опорно-двигательного аппарата в I группе встречалось чаще в виде воспалительных изменений в суставах и мышцах, отражая воспалительную активность заболевания. Напротив, склеротические изменения пальцев с формированием сгибательных контрактур превалировали в группах сравнения.

Поражение внутренних органов. Поражение внутренних органов встречалось во всех трех группах, но чаще во II группе. ИПЛ достоверно чаще встречалось в I группе по сравнению с III ($p=0,00$), но реже, чем во II группе ($p=0,00$) — в 67, 38 и 94% соответственно (рисунок 7). В половине случаев поражение легких в I группе было выраженным и сопровождалось значительным снижением показателей легочных функциональных тестов (ДСЛ менее 55% и ФЖЕЛ менее 70%). По данным ЭхоКГ, в I группе чаще выявлялось повышение СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., что достоверно выше по сравнению с группой III ($p_{I-III}=0,03$), однако среднее значение СДЛА во всех трех группах статистически не отличалось. Это повышение у большинства ассоциировалось с наличием ИПЛ. ЛАГ, подтвержденная данными катетеризации правых отделов сердца, была выявлена у трех больных I группы (4,6%) и у двух больных (4%) III группы ($p>0,05$). Признаки склеродермической кардиопатии были представлены нарушением ритма и проводимости сердца, снижением сократительной способности сердца и др., и часто сочетались с коморбидной кардиальной патологией. При оценке поражения сердечно-сосудистой системы учитывались все совокупные

изменения на ЭКГ (нарушения ритма и проводимости, наличие ишемических и очагово-рубцовых изменений и др.) и/или ЭхоКГ (зоны гипокинеза, перикардит, диастолическая дисфункция левого желудочка). Различные признаки поражения сердечно-сосудистой системы встречались часто — более чем у 2/3 больных. По совокупной частоте проявлений поражения сердечно-сосудистой системы достоверных различий между группами не было (65, 74 и 68% соответственно). Поражение ЖКТ встречалось одинаково часто во всех трех группах ($p_{\text{II-III}}=0,02$). В основной группе оно характеризовалось преимущественно поражением пищевода (жалобы на изжогу, затруднение глотания, наличие гипотонии пищевода, эзофагита, подтвержденных по данным ЭГДС, в том числе у нескольких больных пищевод Барретта), редко встречалось поражение кишечника. Важно отметить, что не было зафиксировано ни одного случая склеродермической почки ни в момент обследования, ни в анамнезе у больных в I и III группах. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако статистических различий по группам не выявлено (таблица 17). Средние показатели функции почек были в пределах нормальных величин. У 11% больных I группы СКФ была ниже 80 мл/мин/м², что, наиболее вероятно, было связано с коморбидными состояниями (хронический пиелонефрит, длительная гипертоническая болезнь и др.). Поражение периферической нервной системы (дистальная полинейропатия) редко встречалось во всех группах. Невралгия тройничного нерва выявлялась редко, одинаково часто в I и II группах, и совсем не выявлялась в III группе.

Таким образом, из всего спектра проявлений заболевания наиболее часто выявлялось поражение легких (ИПЛ и ЛАГ), редко встречалось поражение нервной системы и отсутствовало поражение почек. У трети больных присутствовал маломанифестный СШ.

Лабораторные изменения. При сравнении данных лабораторных исследований отмечены некоторые различия между пациентами исследуемых групп (таблица 17).

Таблица 17. Лабораторные изменения у больных ССД, позитивных по анти-U1РNP, анти-Sc170 и АЦА

Параметры / группы	Количество больных, имеющих отклонение от нормы			p-I	p-II	p-III
	I группа	II группа	III группа			
Повышение СРБ/СОЭ, <i>n</i> (%)	39 (60%)	28 (56%)	20 (40%)	нд	0,03	нд
Лейкопения, <i>n</i> (%)	9 (14%)	0 (0%)	2 (4%)	0,00	0,07	нд
Гемоглобин, г/л	125±14	129±16	130±15	нд	нд	нд
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	258±85	301±85	265±87	0,00	нд	0,03
Повышение КФК, <i>n</i> (%)	8 (12%)	2 (4%)	2 (4%)	нд	нд	нд
Повышение ЛДГ, <i>n</i> (%)	13 из 54 (24%)	16 из 40 (40%)	12 из 45 (26%)	нд	нд	нд
Повышение γ-глобулинов, <i>n</i> (%)	23 из 53 (43%)	5 из 48 (10%)	6 из 44 (14%)	0,00	0,00	нд
Повышение креатинина, <i>n</i> (%)	2 (3%)	3 (6%)	1 (2%)	нд	нд	нд
Снижение СКФ<80, <i>n</i> (%)	7 (11%)	27 (54%)	28 (56%)	0,00	0,00	нд
Протеинурия, <i>n</i> (%)	3 (5%)	5 (10%)	3 (6%)	нд	нд	нд
Гипокомплементемия, <i>n</i> (%)	8 из 53 (15%)	2 из 44 (4,5%)	1 из 25 (4%)	нд	нд	нд

Как видно из таблицы, в основной группе выявлялась лейкопения, не встретившаяся в двух других группах, и чаще встречалась гипергаммаглобулинемия ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,00$). Повышение СРБ и/или СОЭ более чем в половине случаев отмечалось в I и II группах. Несмотря на отсутствие достоверных отличий, следует отметить, что гипокомплементемия чаще встречалась в I группе. Не было выявлено достоверно значимых отличий по остальным изученным показателям (уровня гемоглобина, тромбоцитов, повышения уровня КФК, ЛДГ, креатинина, протеинурии).

Данные иммунологического обследования представлены в таблице 18. Все обследованные больные имели повышение АНФ, при этом наибольшее повышение уровня отмечалось в I группе, медиана составила 1/1280 для I группы и 1/640 для II и III групп ($p_{I-II}=0,00$, $p_{I-III}=0,00$). В I группе одновременно с анти-U1РNP специфические для ССД аутоантитела (АЦА и анти-Sc170) обнаруживались у 7 (11%) больных. Нужно отметить, что

сочетание со склеродермическими аутоантителами встречалось преимущественно у больных с более низкими титрами анти-U1РНП.

Таблица 18. Иммунологические показатели у больных сравниваемых групп

Параметры	I группа	II группа	III группа	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
	n (%)					
Анти-U1РНП	65 (100)	0 (0)	0 (0)	0,00	0,00	нд
АЦА	4 (6)	0 (0)	50 (100)	0,00	0,00	0,00
Анти-Scl70	4 (6)	50 (100)	1 (2)	0,00	нд	0,00
РФ	15 из 63 (23)	5 из 49 (10)	10 из 41 (24)	0,04	нд	0,04
Анти-Ro	21 из 51 (41)	0 из 8 (0)	1 из 20 (5)	0,02	0,00	нд
Анти-La	5 из 50 (10)	0 из 8 (0)	0 из 19 (0)	0,2	0,06	нд
Анти-ДНК	20 из 48 (42)	3 из 9 (33)	4 из 16 (25)	нд	нд	нд
Анти-Jo1	0 из 45 (0)	–	–	–	–	–

Особенностью I группы было более частое присутствие других аутоантител, в частности анти-Ro и анти-La, что ассоциировалось с СШ. Наличие антител к анти-ДНК и РФ ассоциировалось с поражением суставов.

3.6. Математический анализ и выделение фенотипа ССД, позитивного по анти-U1РНП

Для выявления признаков, ассоциированных с гиперпродукцией анти-U1РНП у больных ССД, нами проведен расчет отношения шансов методом логистической регрессии в группе пациентов с ССД с анти-U1РНП (80 больных) и без них (100 больных). В анализ включены показатели, предварительно подобранные при помощи метода ранговой корреляции Спирмана (приложение 4). Полученные результаты подтверждают данные, установленные нами ранее (параграфы 3.2–3.5). Мы обнаружили 13 проявлений ССД, статистически ассоциирующихся с наличием анти-U1РНП у больных ССД, и девять признаков, негативно коррелирующих с

гиперпродукцией анти-U1РНП у больных ССД. Результаты анализа методом логистической регрессии представлены на рисунках 8 и 9.

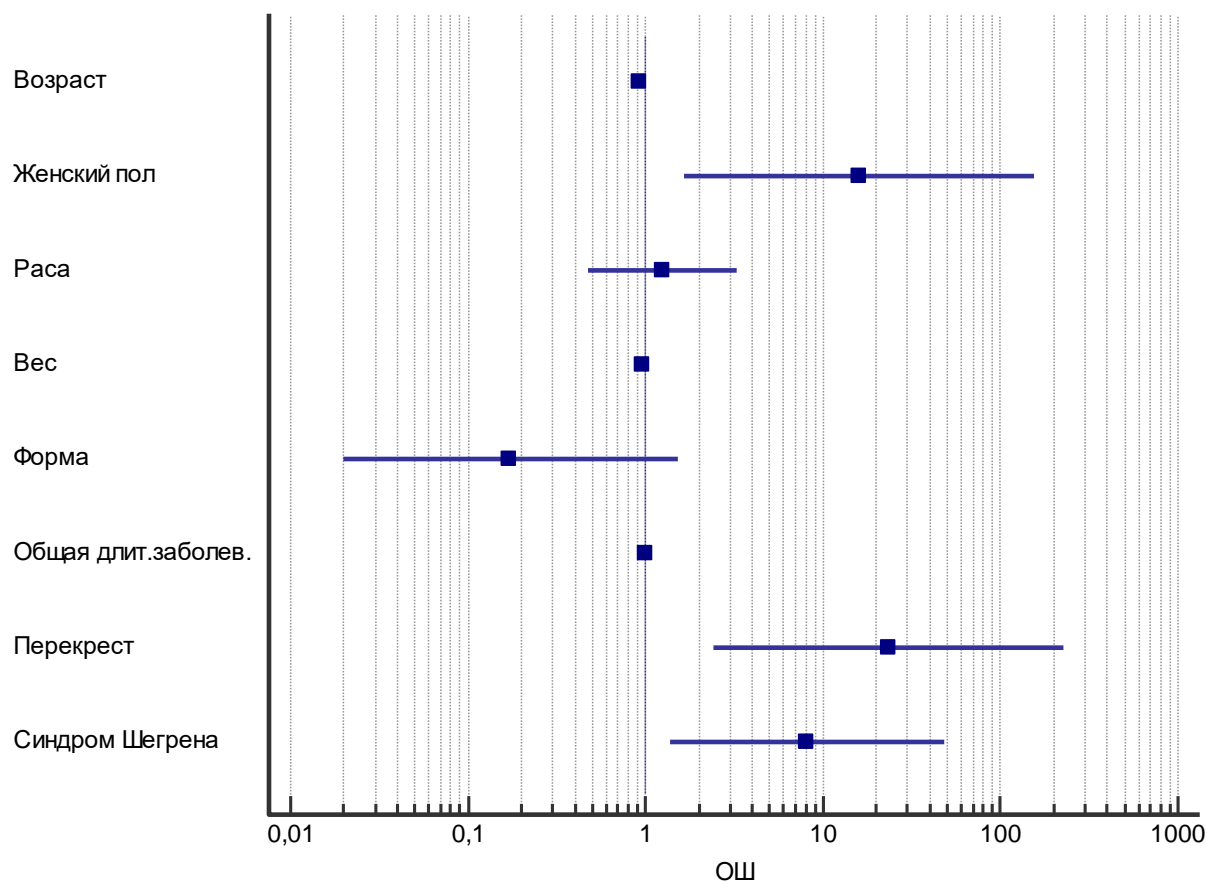


Рисунок 8. Основные показатели, ассоциирующиеся с анти-U1РНП при ССД

Не выявлено никаких ассоциаций с возрастом, расой, весом, длительностью заболевания или формой заболевания. При этом сильной ассоциативной связью обладает такой признак, как пол. У женщин, страдающих ССД, шанс обнаружения анти-U1РНП в 15,92 раза выше, чем у мужчин. Наличие перекрестного синдрома увеличивает вероятность анти-U1РНП позитивного варианта ССД в 23,338 раза. Также ассоциативной связью обладает СШ, увеличивающий шанс обнаружения анти-U1РНП в 8,138 раза.

На рисунке 9 отражены клинические проявления, ассоциирующиеся с наличием анти-U1РНП при ССД.

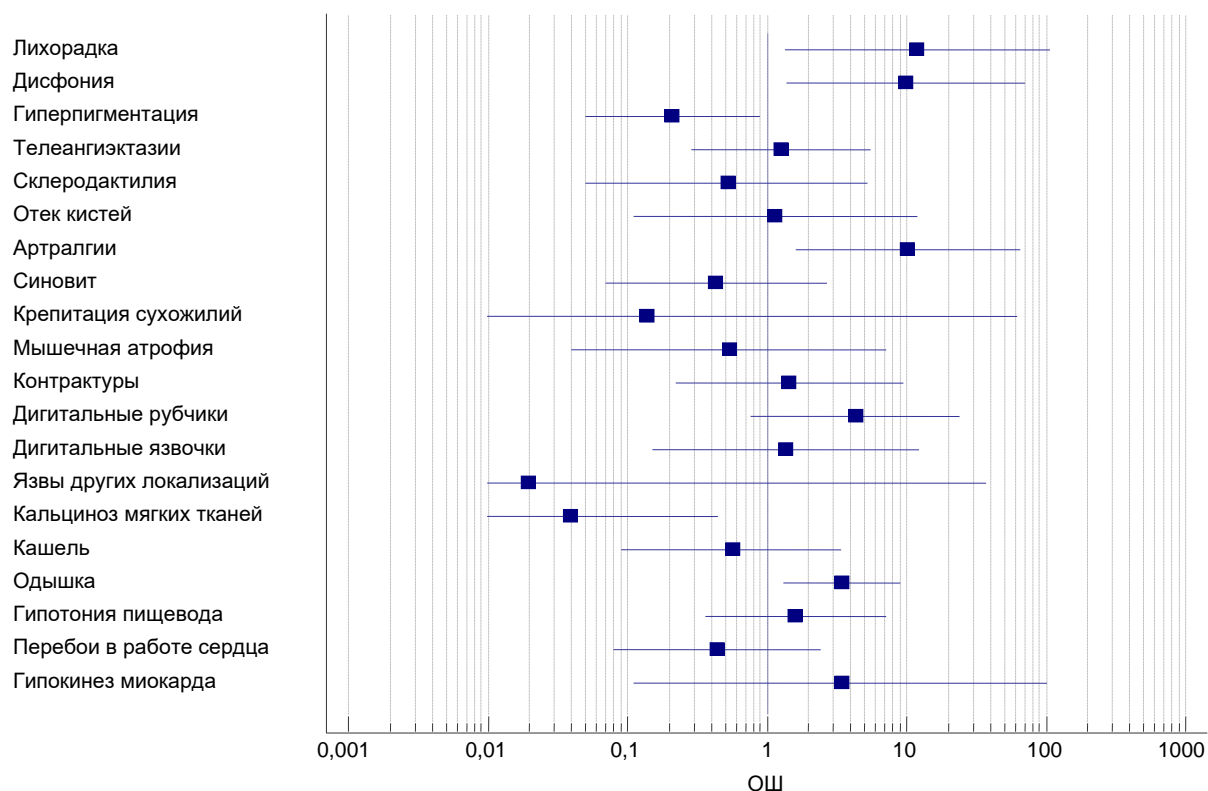


Рисунок 9. Клинические проявления, ассоциирующиеся с анти-U1РНП при ССД

Лихорадка увеличивает вероятность наличия анти-U1РНП в 11,985 раза, являясь одним из признаков, выявляемых на ранней стадии заболевания. Также сильной ассоциативной связью обладает такой клинический признак, как дисфония, увеличивающий шанс обнаружения анти-U1РНП при ССД в 10,229 раза.

В нашем анализе также установлено, что поражение опорно-двигательного аппарата, в частности суставов, ассоциировано с наличием анти-U1РНП. Так, артралгии повышают шанс обнаружения анти-U1РНП в 10,229 раза. Также было обнаружено, что одышка увеличивает вероятность гиперпродукции анти-U1РНП у больных с ССД в 3,467 раза.

Кроме того, ряд признаков негативно коррелировал с анти-U1РНП, например, наличие гиперпигментации и кальциноза мягких тканей уменьшает вероятность обнаружения анти-U1РНП у больных с ССД.

Не выявлено никаких ассоциаций таких специфических для ССД клинических проявлений, как склеродактилия, телеангиэктазия, сосудистые нарушения (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы), поражение пищевода с наличием анти-U1РНП. Также не обнаружено никаких взаимосвязей лабораторных показателей и капилляроскопических изменений с наличием или отсутствием анти-U1РНП при ССД.

3.7. Общая выживаемость больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину

Была оценена выживаемость у пациентов, которые наблюдались более 12 месяцев от начала заболевания. При этом продолжительность наблюдения (от появления первых симптомов) варьировала от одного года до 45 лет. Пятилетняя выживаемость составила 96,8%, десятилетняя выживаемость — 92,8%. Общая выживаемость по Каплану — Майеру (рисунок 10) составила 83,3%.

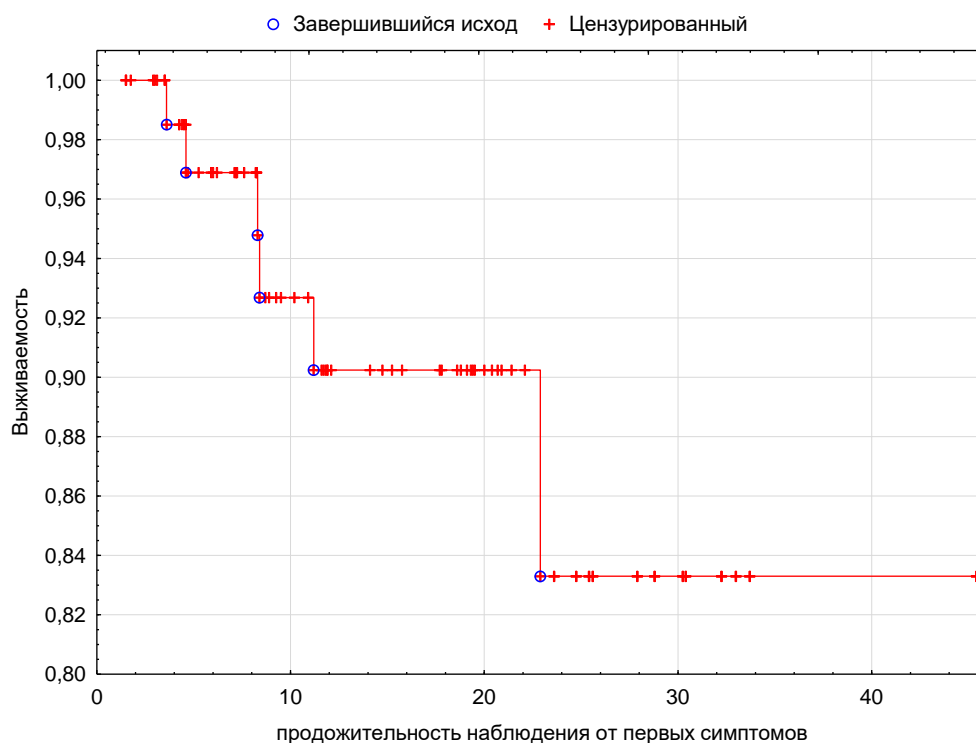


Рисунок 10. Общая выживаемость по Каплану — Майеру больных ССД, позитивных по анти-U1РНП

3.8. Соответствие больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину, критериям смешанного заболевания соединительной ткани

Наличие высокого титра анти-U1РНП входит в диагностические критерии СЗСТ. Поэтому больные обследованной группы были протестированы на соответствие диагностическим критериям СЗСТ R. Kasukawa [57], выбранным как наиболее чувствительные, и по которым выявление серологического маркера является обязательным. Оказалось, что у 59 из 80 (74%) больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, можно было одновременно установить диагноз СЗСТ, т.е. больные соответствовали критериям двух разных ревматических болезней. В динамике этот показатель снизился — 36 из 58 (62%) больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, удовлетворяли критериям СЗСТ R. Kasukawa 1987 г.

3.9. Иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1 у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину, в динамике

Иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 было проведено 45 больным, позитивным по анти-U1РНП, и 45 больным, позитивным по анти-Sc170. Получены статистически значимые различия в распределении аллелей этого гена у больных ССД двух клинико-иммунологически различающихся групп.

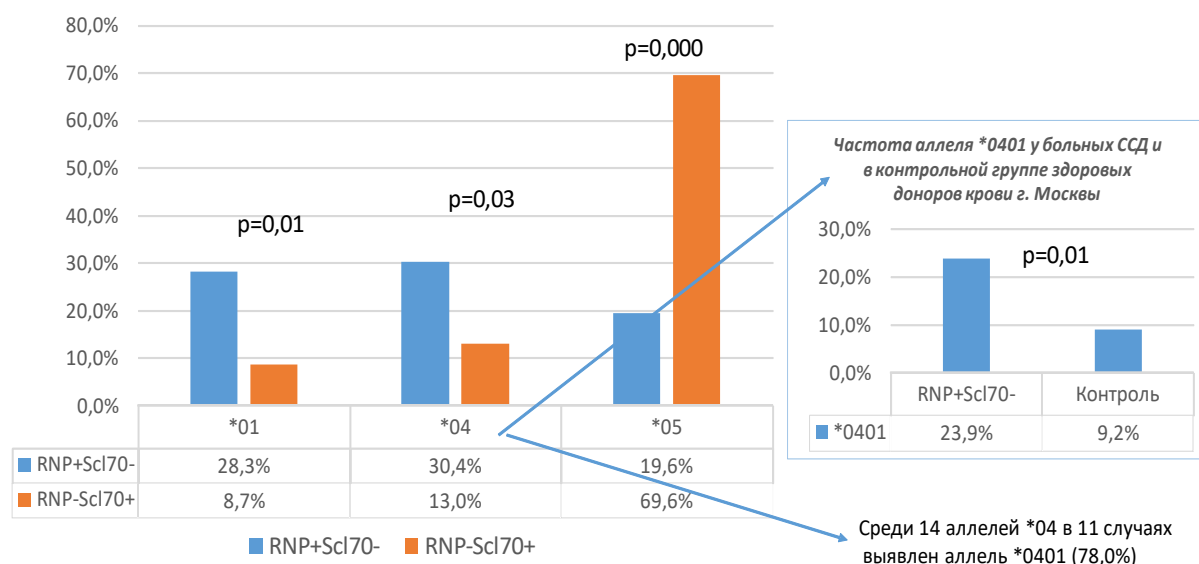


Рисунок 11. Статистически значимые различия в распределении аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 у больных ССД, положительных по РНП и отрицательных по Sc170 ($n=46$), и больных ССД, отрицательных по РНП и положительных по Sc170 ($n=46$)

В группе больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, часто встречались аллели *01 и *04 и редко — аллель *05, который преобладал в группе, позитивной по анти-Sc170. Среди гена HLA-DRB1*04 в большинстве случаев выявлялся HLA-DRB1*04.01 (78%), он статистически значимо отличался по частоте встречаемости от группы сравнения (23,9%) и контрольной группы здоровых доноров (9,2%).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что при ССД носительство определенных видов аутоантител ассоциируется с различными клиническими проявлениями [52, 73]. Различные клиничко-иммунологические субтипы ССД отличаются по частоте встречаемости и выраженности симптомов, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, а также прогнозу.

Клиническое значение анти-U1РНП при ССД изучено мало. Имеются данные о том, что антитела, направленные против РНП (как анти-U3РНП, так и анти-U1РНП), встречаются чаще у пациентов афроамериканского, чем европеоидного происхождения (16 против 7%) [117]. В нашей группе больных ССД, которая имела преимущественно европеоидное происхождение, анти-U1РНП встречались в 19,7% случаев.

У анти-U1РНП позитивных лиц ССД дебютирует в довольно молодом возрасте (в среднем 33 года), а особенностью клинической картины является развитие выраженных миозита и артрита [64]. Эти данные подтверждались результатами нашего исследования. Так, пациенты с гиперпродукцией анти-U1РНП были достоверно моложе (средний возраст 43 года), чем в группах, позитивных по анти-Sc170 и АЦА, а в клинической картине преобладало поражение опорно-двигательного аппарата в виде артритов и миозита.

Анализ дебюта и эволюции заболевания у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, показал, что клиническая картина характеризуется типичным спектром проявлений ССД, однако по их частоте и выраженности существенно отличается от известных фенотипов. Формирование основного клинического симптомокомплекса происходило в первый год заболевания. Среди первых симптомов наиболее часто выявлялись феномен Рейно, отек кистей и артриты, не относящиеся к высокоспецифичным проявлениям и встречающиеся при других ИВРЗ. При этом в клинической картине на первый план выступало поражение опорно-двигательного аппарата, являлось частой причиной постановки другого диагноза (в частности РА) при первом

обращении к врачу. Поражение суставов и мышц у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РNP встречается часто, нередко доминирует среди клинических проявлений, и эти характеристики сохраняются на всем протяжении заболевания. При корреляционном анализе выявлена взаимосвязь между уровнем анти-U1РNP и наличием проксимальной мышечной слабости. В анамнезе по висцеральной патологии в дебюте заболевания отмечалось частое поражение только ЖКТ. Патология сердечно-сосудистой системы и легких присоединялась позже. Возможно, причиной этого была недооценка состояния и отсутствие соответствующего инструментального обследования внутренних органов и систем на ранних стадиях заболевания. Специфичная патология почек не выявлялась в исследуемой группе, что подтверждалось динамическим наблюдением (не зафиксировано ни одного случая склеродермической почки на протяжении всего заболевания).

В работе V. Steen и соавторов и нашем исследовании наблюдались сходные клинические симптомы и синдромы, однако они отличались по частоте встречаемости, в частности суставного, мышечного синдромов, поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от расовой принадлежности (таблица 19) [117].

Таблица 19. Сравнение клинической картины ССД в исследованной группе и данных V. Steen и соавторов [117]

Параметры	Исследуемая группа (n=80)		Афроамериканцы (n=30)		Европеоидная раса (n=148)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Мужчины, n (%)	9	11%	7	23%	26	18%
Женщины, n (%)	71	89%	23	77%	122	82%
Длительность заболевания, лет	12±9		3,0±6,9		3,9±5,7	
Диффузная форма заболевания	10	12,5%	10	33%	29	20%
Сосудистые изменения	30	46%	10	33%	60	40%
Поражение суставов	42	65%	3	10%	21	14%
Мышечный синдром	34	42,5%	1	3%	4	3%
ЖКТ	66	82,5%	1 из 24	4%	14 из 110	13%
ИПЛ	52 из 76	68%	12 из 23	52%	14 из 122	11%
ЛАГ	8	11%	1 из 21	5%	11 из 87	13%
Сердечно-сосудистая система	61	76%	4 из 24	17%	20 из 121	16%
Почки	0	0%	0	0%	4	3%

Значительная разница по частоте встречаемости клинических проявлений в исследуемой нами группе и европеоидной группе, обследованной V. Steen и соавторами, может быть связана с неполным объемом обследований (авторы статьи не приводят данных, на основании каких клинических и инструментальных обследований проводился анализ представленных в таблице проявлений).

При включении в исследование в нашей группе у больных преобладала лимитированная форма ССД и хроническое течение заболевания. Поражение кожи было минимальным, медиана кожного счета составила 2 балла [0; 3] из 51 возможного. Хотя пациенты редко имели диффузную форму заболевания и специфические аутоантитела, они соответствовали классификационным критериям ССД за счет других ее характерных проявлений. 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 количества больных (6%). Некрозы и язвы других локализаций встречались относительно редко, но в большинстве случаев носили выраженный стойкий характер. Поражение суставов характеризовалось преимущественным вовлечением суставов 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 имелось у многих больных, однако преимущественно протекало субклинически и с минимальной активностью (незначительное снижение показателей ММТ8, изменения на ЭНМГ). У части больных выявлялись кожные изменения, характерные для дерматомиозита (гелиотропная сыпь, периорбитальные отеки легкой или умеренной степени выраженности).

Некоторые исследования связывают позитивность по анти-U1РНП с повышенным риском развития фиброза легких [64, 117], в то время как другие авторы указывают, что позитивность по анти-U1РНП коррелирует с развитием изолированной ЛАГ [80].

При этом ряд авторов отмечает особенности течения ЛАГ у больных, позитивных по анти-U1РНП. Так, пациенты с анти-U1РНП были более молодыми, клинически ЛАГ была выражена меньше (I–II функциональный класс одышки по NYHA), средней уровень ДСЛ и выживаемость были выше по сравнению с пациентами, негативными по анти-U1РНП [114]. Анти-U1РНП антитела присутствовали у 11% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ИВРЗ, которая у них отличалась меньшей смертностью по сравнению с лицами с ЛАГ и любым другим типом антител (отношение рисков 0,34) [114]. В многофакторном анализе позитивность по анти-U1РНП также была связана с уменьшением смертности (отношение рисков 0,44), независимо от поражения легких, пола и возраста [114]. Таким образом, наличие анти-U1РНП, как правило, предполагает лучший прогноз при ИВРЗ- и ССД-ассоциированной ЛАГ. В то же время имеются данные о том, что ЛАГ является самой частой причиной смерти больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП [84].

Несмотря на преобладание в исследуемой группе лимитированной формы заболевания, для которой в большей степени, чем для диффузной формы, характерно развитие ЛАГ, она была выявлена у 11% наших больных, что сопоставимо с частотой встречаемости ЛАГ при ССД в целом.

Часто встречалось ИПЛ (68%) с рестриктивными нарушениями в 42% случаев. У 46 больных ИПЛ сопровождалось снижением ДСЛ менее 80% (в том числе у 30 больных отмечалось изолированное снижение ДСЛ).

Поражение ЖКТ наблюдалось у большинства больных и чаще было представлено патологией пищевода (гипотония пищевода, эзофагит, пищевод Баррета) и желудка (хронический атрофический гастрит), изменения кишечника встречались редко. Поражение сердечно-сосудистой системы

отмечалось у 76% больных и преимущественно проявлялось нарушением ритма и/или проводимости сердца, субклиническим перикардитом, выявляемым преимущественно при ЭхоКГ, а также диастолической дисфункцией. У части больных имелась небольшая протеинурия, однако не зафиксировано ни одного случая склеродермической почки. Кроме того, у трети пациентов выявлен СШ с умеренно выраженными проявлениями. Только у четверти больных наблюдалась общая активность заболевания (индекс активности >3), что, по-видимому, было связано с давностью болезни и проводившейся в большинстве случаев активной терапией. Не было выявлено корреляции уровня анти-U1РНП с активностью заболевания.

Больные основной группы имели более высокую воспалительную активность, по-видимому, связанную с клинически манифестным артритом и воспалительной миопатией. Как говорилось ранее, при ССД в основе заболевания лежат процессы дезорганизации соединительной ткани с преобладанием фиброзно-склеротических изменений и сосудистой патологии, однако в исследуемой группе в большей степени был выражен воспалительный компонент, нехарактерный для лимитированной формы заболевания. Этим же может объясняться относительно невысокий индекс активности заболевания и отсутствие взаимосвязи данного индекса с уровнем анти-U1РНП, так как в индекс активности входят лишь два параметра, отражающие воспалительный процесс, — артрит и повышение СОЭ. В этой связи нам представляется, что используемый в настоящее время индекс активности ССД у больных, позитивных по анти-U1РНП, недостаточно информативен.

При сравнении больных ССД, позитивных по анти-Sc170 и АЦА, с больными, позитивными по анти-U1РНП, были выявлены определенные отличия. К особенностям больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, относятся маловыраженное поражение кожи, что чаще встречается при хроническом течении лимитированной формы ССД (невысокий кожный счет, часто отек кистей). Кроме того, что в исследуемой группе поражение кожи

было наименее выраженным, сравниваемые группы существенно различались по профилю поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. При этом выявлена высокая частота поражения легких, что более характерно для больных с позитивностью по анти-Sc170 и диффузной формы, но меньшая частота поражения сердца. В клинической картине, несмотря на давность заболевания и длительную активную терапию, чаще встречалось поражение мышц и суставов и гематологические нарушения (лейкопения и гипокомplementемия). В основной группе больных не встречалось специфическое поражение почек, а снижение СКФ и протеинурия отмечались редко. В то же время не выявлено достоверно значимых отличий большинства лабораторных показателей во всех исследуемых группах, а также разницы по частоте встречаемости основных сосудистых изменений в группах больных, позитивных по анти-U1РНП и АЦА.

Как уже было сказано выше, у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, часто встречается сочетание с СШ, составившее 33%. Выраженность клинических проявлений СШ у них была незначительной, и больные не жаловались на выраженную стойкую сухость во рту и в глазах. При этом часто выявлялись анти-Ro и РФ, что коррелирует с выявленной частотой встречаемости СШ в этой группе больных. Частота встречаемости СШ при разных фенотипах ССД детально не изучалась, однако известно, что в целом СШ при ССД встречается в 13–30%, преимущественно у больных с лимитированной формой и позитивных по АЦА [21].

При явном отличии по характеру течения и форме болезни от больных, позитивных по анти-Sc170, больные основной группы приближались к ним по выраженности поражений внутренних органов, в первую очередь ИПЛ.

Н.Г. Гусева выделяла три основных варианта естественного течения ССД: острое, подострое и хроническое (таблица 20) [6]. При остром течении преобладает картина прогрессирующего фиброза, при подостром более отчетливы клинические, лабораторные и морфологические признаки иммунного воспаления, а при хроническом доминирует сосудистая

патология, в частности феномен Рейно, за несколько лет предшествующий развитию кожной и висцеральной патологии [6].

Таблица 20. Варианты течения, выживаемость больных ССД ($n=262$)

Варианты течения ССД					Выживаемость (%)		
Течение	Число симптомов в 1-й год	Преобладающая патология	Начальные симптомы	Основные проявления	5 лет	10 лет	15 лет
Острое, быстро прогрессирующее	7–9	Фиброз	Поражение кожи	Генерализованный фиброз (индурация) кожи и внутренних органов, острая склеродермическая нефропатия, Scl70 положительный	4	0	0
Подострое, умеренно прогрессирующее	4–5	Иммунное воспаление	Суставной синдром	Плотный отек, артрит, миозит, полисерозит, интерстициальный миокардит, пневмонит, воспалительная и иммунологическая активность, нередко overlap ССД с ПМ или ДМ и ССД с РА, РНП положительный	73	61	50
Хроническое, медленно прогрессирующее	1–3	Сосудистая	Синдром Рейно	Многолетний синдром Рейно, акросклероз, телеангиоэктазии, остеолит, кальциноз, поздние висцеросклерозы, легочная гипертензия, иногда сочетание с билиарным циррозом, АЦА положительный	93	87	85

Согласно представленной градации по преобладанию имеющейся патологии, начальным симптомам и основным проявлениям, больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП наиболее соответствуют группе ССД с подострым, умеренно прогрессирующим течением заболевания, что также подтверждается результатами полученных нами данных. Таким образом, если больные ССД, позитивные по анти-Sc170, могут быть отнесены преимущественно в первую группу с острым быстро прогрессирующим течением, а пациенты ССД с АЦА — к третьей группе с хроническим, медленно прогрессирующим течением, то больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, по основным характеристикам могут быть отнесены ко второй группе. Следует подчеркнуть, что из упомянутых выше вариантов течения, выделенных Н.Г. Гусевой, два имели иммунологические маркеры — это анти-Sc170 и АЦА, а вариант с преобладанием иммунного воспаления анти-U1РНП упоминается в связи с перекрестным синдромом. Наши данные позволяют считать позитивность по анти-U1РНП маркером не только перекрестного синдрома с ССД, но и подострого варианта течения ССД в целом.

Несмотря на нормализацию (серонегативную конверсию) в динамике анти-U1РНП в 20% случаев, у большинства больных показатель оставался повышенным. При этом не было выявлено статистических отличий по частоте встречаемости анти-U1РНП в высоких титрах (более двух верхних границ нормы) в динамике, что подтверждается данными корреляционного анализа.

Наряду с устойчивым повышением анти-U1РНП, особенностью основной группы оказалась также высокая частота иммунологических изменений. Кроме существенного повышения уровня АНФ выявлялся РФ, АЦЦП и большой спектр антиядерных аутоантител — АЦА, анти-Sc170, анти-ДНК, анти-Sm, анти-Ro, анти-La, АКЛ, а их присутствие ассоциировалось с особенностями клинической картины. Специфичные для ССД аутоантитела — АЦА, анти-Sc170 обнаруживались лишь у 11% больных, а анти-РНКП-III не выявлялись ни у одного больного. И если анти-Sc170 присутствовали только у низкопозитивных по анти-U1РНП больных, то АЦА преимущественно сочетались с высокими титрами анти-U1РНП. Анти-ДНК, РФ, анти-Ro достоверно чаще определялись у высокопозитивных по

анти-U1РНП больных. При этом обнаружена ассоциация анти-ДНК и АЦЦП с перекрестными состояниями (СКВ и РА соответственно), РФ и анти-Sm ассоциировались с поражением суставов, анти-Ro, анти-La — с наличием СШ.

Отмечено, что за одним конкретным типом антитела закреплено как минимум два характерных для ССД признака. Например, у больных, позитивных по АЦА, повышен риск развития ЛАГ и в то же время отсутствует тяжелое поражение паренхимы легких. То же было справедливо для носителей анти-U1РНП. Так, нами выявлена взаимосвязь наличия анти-U1РНП с проксимальной мышечной слабостью и отсутствием поражения почек.

В одной из ранних отечественных работ говорилось о высокой встречаемости анти-U1РНП при СКВ (30%) и ревматоидном васкулите (28%) и низкой — при ССД (8%) [8]. В этом исследовании отмечалась связь анти-U1РНП с феноменом Рейно, поражением мышц, СШ, а также небольшие изменения кожи и редкое вовлечение почек. В другой отечественной работе, посвященной изучению перекрестных (overlap) синдромов ССД с РА и ССД с ДМ или ПМ, анти-U1РНП выявлялся в 15% случаев и значительно чаще у больных ССД или РА [7]. В нашей группе больных перекресты встречались в 34% случаев (среди них также чаще выявлялся перекрест с РА).

По данным исследования М.Н. Старовойтовой и соавторов, посвященного изучению аутоантител при ССД, анти-U1РНП встречались преимущественно у пациентов с лимитированной и перекрестной формами ССД (в 8,6% случаев). При этом они обнаруживались почти у каждого четвертого в группе пациентов, негативных по анти-Scl70 и АЦА, что требует дальнейшего детального изучения [11].

При изучении особенностей основной группы было обращено внимание на более высокую суточную дозу ГК (средняя доза 10 ± 5 мг, минимальная 1,75 мг, максимальная 30 мг) по сравнению с группами сравнения и более частое применение иммуносупрессантов на момент включения в исследование. Эти факты свидетельствуют о том, что больным требовалась длительная и более активная терапия, чем больным в группах сравнения. Возможно, это было связано со стойким поражением опорно-двигательного аппарата. По-видимому, до включения в исследование, т.е. более 10 лет, пациенты не достигали

желаемой стабилизации или низкой активности заболевания. Данный факт требует более детального изучения и анализа и, по-видимому, изменения клинических рекомендаций для этого фенотипа заболевания.

В этом контексте полученные данные о повышенной частоте воспалительных проявлений заболевания и отсутствии тяжелого поражения почек позволяют предположить возможность активного (особенно при миозите) и при этом безопасного использования более высоких доз ГК у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП с целью быстрого и эффективного подавления воспалительного процесса.

Необходимость длительного применения более высоких доз ГК, использование иммуносупрессивных препаратов у большинства больных, высокая частота инвалидизации (на момент включения 80% больных имели инвалидность) в основной изучаемой группе свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания и плохом прогнозе по трудоспособности.

Таким образом, среди больных с гиперпродукцией анти-U1РНП встречаются как типичные, так и не совсем характерные для ССД варианты проявления болезни. С одной стороны, у них отсутствует тяжелая висцеральная патология, отмечается быстрый ответ на терапию ГК, стабильное состояние на протяжении многих лет, с другой — часто отмечается подострое течение с лихорадочным синдромом в дебюте, поражение внутренних органов (в частности ИПЛ) встречается чаще, чем при лимитированной форме заболевания, а лечение включает более высокие дозы ГК и частое сочетание с длительным применением иммуносупрессантов. Следовательно, однозначные заключения о более благоприятном течении заболевания у данной группы больных делать пока преждевременно. Требуется дальнейшее наблюдение для долгосрочного прогноза, определения основных рисков и формирования более четких рекомендаций по ведению и лечению больных.

Учитывая длительную научную дискуссию о связи анти-U1РНП и СЗСТ, нами был изучен вопрос соответствия пациентов основной группы критериям СЗСТ, предложенным R. Kasukawa и соавторами [71]. В нашей работе больные из исследуемой группы часто (в 74% случаев), но не всегда, удовлетворяли критериям СЗСТ. Почти треть больных, несмотря на сходную картину, имела

явный склеродермический фенотип и соответствовала только критериям ССД. Примечательно, что в предложенной недавно новой классификации СЗСТ (mixed connective tissue disease) впервые рассматривается как клиническая форма ССД [132]. Выделение этого варианта отражает современную тенденцию группировать больных ССД не по распространенности поражения кожи, а по доминирующему типу аутоантител.

Полученные нами данные о своеобразии клинической картины (отличий по дебюту и эволюции заболевания) и иммуногенетического профиля у больных обосновывают правомочность выделения особого фенотипа ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП. На рисунке 12 представлено своеобразное сочетание главных проявлений этого фенотипа ССД.



Рисунок 12. Портрет больного ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП

Изучение антиядерных аутоантител при ССД актуально в связи с тем, что некоторые из них входят в классификационные критерии заболевания [129] или применяются для ранней доклинической диагностики [22], позволяют рано

выделить клинико-иммунологические субтипы заболевания и, следовательно, своевременно определить тактику ведения и назначить адекватное лечение. Также они являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов. По результатам нашего исследования нам представляется целесообразным внести ряд уточнений и дополнений в имеющийся алгоритм [19] обследования больных с подозрением на ССД (рисунок 13).

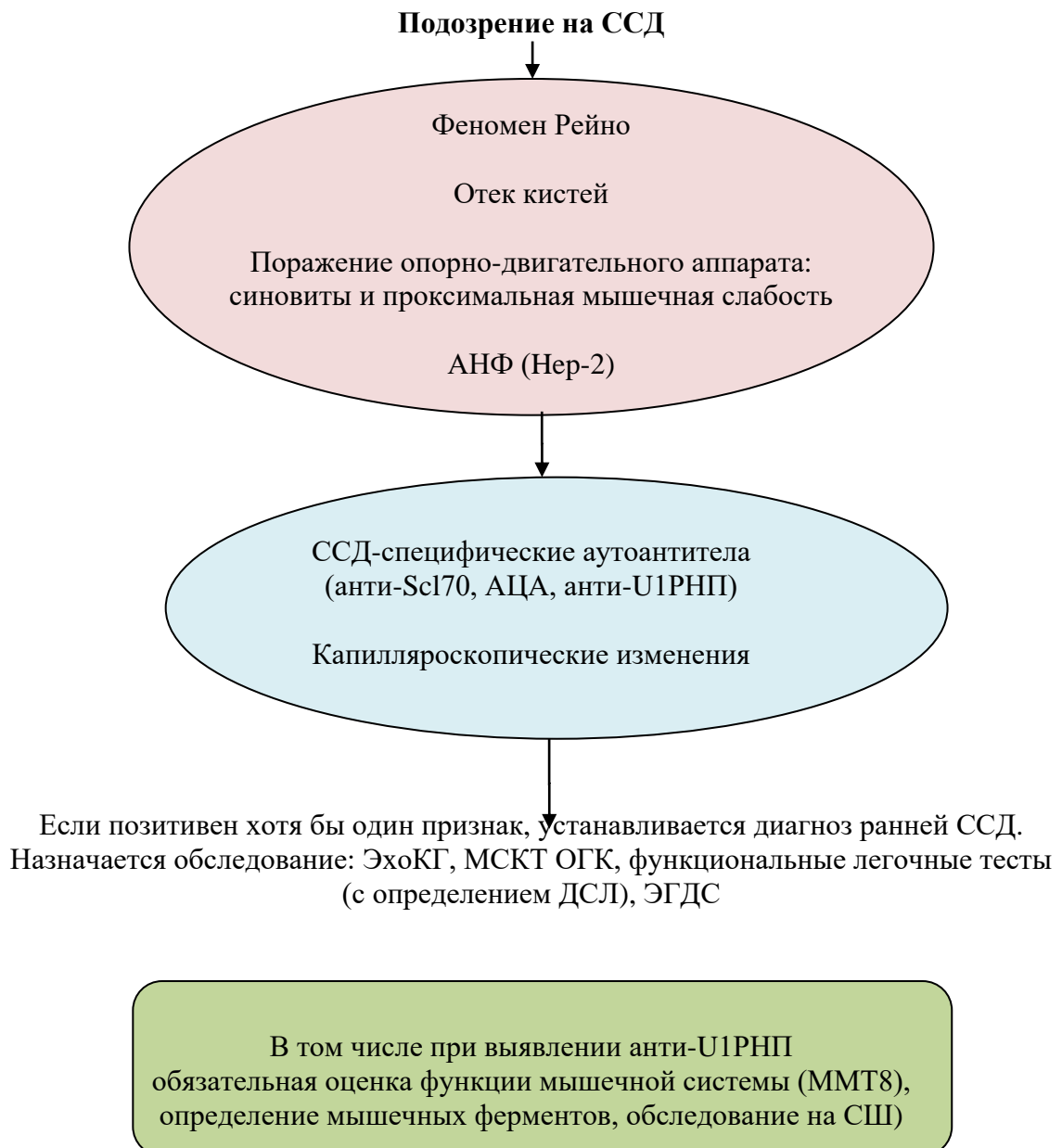


Рисунок 13. Алгоритм диагностики при подозрении на системную склеродермию

Так, при подозрении на ССД, кроме рекомендуемой триады признаков (отек кистей, феномен Рейно, позитивность по АНФ), следует обращать внимание на поражение опорно-двигательного аппарата, в частности на наличие артритов (синовитов), особенно мелких суставов кистей, и проксимальной мышечной слабости. При выявлении этих признаков, кроме стандартных ССД-специфических аутоантител, рекомендуется дополнительно определять анти-U1РНП. При постановке диагноза ССД и выявлении анти-U1РНП, кроме стандартных инструментальных методов исследования (включающих ЭхоКГ, МСКТ ОГК, функциональные легочные тесты с определением ДСЛ, ЭГДС), также важно проводить клиническую оценку мышечной силы, определение мышечных ферментов (КФК) и планировать полноценное обследование для выявления СШ.

Наличие анти-U1РНП представляет большой интерес, так как они присутствуют при различных ИВРЗ и некоторые авторы считают их маркером самостоятельного заболевания (СЗСТ) либо перекрестного синдрома. Необходимо дальнейшее изучение позитивности по анти-U1РНП у больных ССД для уточнения тактики ведения и более четкого определения прогноза жизни и заболевания в этой группе больных. Дальнейшее изучение этих антител целесообразно направить на разработку алгоритма лечения позитивных по анти-U1РНП ревматических больных, что позволит осуществить персонафицированный подход при их ведении.

ВЫВОДЫ

На основании комплексного клинического, инструментального и лабораторного исследования 180 больных ССД установлено, что при общем сходстве основных проявлений заболевания больные с гиперпродукцией анти-U1РНП существенно отличались по сочетанию симптомов и синдромов от больных, позитивных по АЦА и анти-Sc170.

1. Частота выявления анти-U1РНП среди больных ССД составила 19,7%. Выявленные в дебюте анти-U1РНП сохраняются повышенными на протяжении заболевания у 75% больных. Высоким значениям анти-U1РНП в дебюте соответствовали высокие уровни показателя в последующие годы ($r=0,4$, $p<0,05$).

2. Больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП в большинстве имеют лимитированную форму заболевания с незначительными и ограниченными кожными изменениями. По сравнению с другими фенотипами в исследуемой группе чаще встречался отек кистей, а склеродактилия — достоверно реже ($p<0,03$).

3. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, частое поражение опорно-двигательного аппарата воспалительного характера является доминирующей чертой и в группах сравнения встречается достоверно реже ($p=0,00$). Поражение суставов и мышц возникает в дебюте и сохраняется на протяжении всего заболевания, несмотря на проводимое стандартное лечение.

4. Аналогично больным, позитивным по анти-Sc1-70, у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП часто встречалось поражение внутренних органов, в первую очередь ИПЛ. По выраженности типичных сосудистых нарушений (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы) различий с другими фенотипами ССД не выявлено.

5. Треть больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП (34%) имела перекрестные синдромы с СКВ, РА, ПМ, сопровождающиеся повышением титра специфических аутоантител (анти-ДНК при СКВ, АЦЦП при РА). В 33% случаев имелось сочетание с СШ при умеренной или незначительной выраженности его клинических проявлений.

6. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, наряду с устойчиво высоким уровнем АНФ, определялся широкий спектр аутоантител, включавший РФ (31%) и Ro (38%) в высоких титрах и анти-ДНК (42%) в низких титрах. Сочетания со склеродермическими аутоантителами (к топоизомеразе 1 и АЦА) встречались редко (11%). Достоверно чаще, чем в группах сравнения, встречалась гипергаммаглобулинемия (43%) и лейкопения (14%).

7. При иммуногенетическом типировании аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 у больных, позитивных по анти-U1РНП и позитивных по анти-Sc170, получены статистически значимые различия в распределении аллелей этого гена между сравниваемыми группами, что является дополнительным основанием для выделения больных с гиперпродукцией анти-U1РНП в отдельный клинико-иммунологический фенотип ССД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При подозрении на ИВРЗ при наличии триады — феномена Рейно (1), отека кистей (2) и поражения ОДА (3) воспалительного характера (артралгии в суставах кистей с утренней скованностью или артриты, или миозит) — целесообразно, помимо АНФ и основных ССД-специфических аутоантител, определять также и анти-U1РНП.

2. При установке диагноза ранней ССД и выявлении анти-U1РНП, кроме стандартных инструментальных методов исследования (функциональные легочные тесты, МСКТ ОГК, ЭГДС, ЭКГ, ЭхоКГ), необходимо проводить оценку мышечной системы, определение мышечных ферментов и обследование на СШ.

3. Больным с гиперпродукцией анти-U1РНП показано динамическое наблюдение и тщательный контроль эффективности терапии с целью достижения минимальной активности заболевания.

4. Отсутствие специфического поражения почек у данной группы больных предполагает возможность назначения более высоких доз ГК больным с активными воспалительными проявлениями, в частности миозитом, синовитом, повышением СОЭ или СРБ и температуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 3. — С. 324-338.
2. Ананьева, Л.П. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л.П. Ананьева, Е.Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 86-99.
3. Ананьева, Л.П. Ранняя системная склеродермия — современный алгоритм диагностики (лекция) / Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 50. — № 2. — С. 87-93.
4. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия // Сигидин, Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. — М.: Медицина, 2004. — С. 343-487.
5. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. — М.: Медицина, 1993. — 267 с.
6. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 1. — С. 39-45.
7. Десинова, О.В. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром) / О.В. Десинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2007. — Т. 45. — № 4. — С. 18-23.
8. Иванова, С.М. Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам при ревматических заболеваниях / С.М. Иванова, М.М. Иванова, А.И. Сперанский // Терапевтический архив. — 1980. — № 6. — С. 59-62.
9. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 456 с.

10. Насонов, Е.Л. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Терапевтический архив. — 2010. — Т. 5. — С. 5-9.
11. Старовойтова, М.Н. Профиль аутоантител при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 418-423.
12. Старовойтова, М.Н. Перекрестные формы системной склеродермии / М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Н.Г. Гусева // Научно-практическая ревматология. — 2007. — Т. 45. — № 1. — С. 52-57.
13. Alarcon-Segovia, D. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease / D. Alarcon-Segovia, M. Villarreal // Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies / Eds R. Kasukawa, G.C. Sharp. — Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987. — P. 33-40.
14. Aletaha, D. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2010. — Vol. 69. — No 9. — P. 1580-1588.
15. Alharbi, S. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome / S. Alharbi [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2018. — Vol. 45. — No 10. — P. 1406-1410.
16. Ambrose, N. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups on behalf of the UK JSLE Study Group / N. Ambrose [et al.] // Lupus. — 2016. — Vol. 25. — No 14. — P. 1542–1550.
17. Aringer, M. Does mixed connective tissue disease exist? Yes / M. Aringer, G. Steiner, J.S. Smolen // Rheumatic disease clinics of North America. — 2005. — Vol. 31. — No 3. — P. 411-420.
18. Arroyo-Ávila, M. Cardiac tamponade in a patient with mixed connective tissue disease / M. Arroyo-Ávila, L.M. Vilá // Journal of clinical rheumatology. — 2015. — Vol. 21. — No 1. — P. 42-45.

19. Avouac, J. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group / J. Avouac [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 3. — P. 476-481.
20. *Autoantibodies* / Eds Y. Shoenfeld [et al.]. — 2nd ed. — Oxford: Elsevier B.V., 2006. — 872 p.
21. Baldini, C. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma / C. Baldini [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2013. — Vol. 31. — No 2. — P. 272-280.
22. Bellando-Randone, S. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis. The VEDOSS approach / S. Bellando-Randone, M. Matucci-Cerinic // *Current rheumatology reviews*. — 2013. — Vol. 9. — No 4. — P. 245-248.
23. Benjamin, C. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines / C. Benjamin [et al.] // *RMD Open*. — 2018. — Vol. 4. — Suppl. 1. — P. e000783.
24. Benveniste, O. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies / O. Benveniste, W. Stenzel, Y. Allenbach. // *Current opinion in Neurology*. — 2016. — Vol. 29. — No 5. — P. 662-673.
25. Bhattacharyya, S. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities / S. Bhattacharyya, J. Wei, J. Varga // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2011. — Vol. 8. — No 1. — P. 42-54.
26. Boin, A. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts / A. Boin, A. Rosen // *Current rheumatology reports*. — 2007. — Vol. 9. — No 2. — P. 165-172.
27. Bosello, S. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy / S. Bosello [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2011. — Vol. 10. — No 10. — P. 624-630.

28. Brennan, P. Reliability of skin score measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group / P. Brennan [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1992. — Vol. 31. — No 7. — P. 457-460.
29. Burdt, M.A. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings / M.A. Burdt [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1999. — Vol. 42. — No 5. — P. 899-909.
30. Cappelli, S. “To be or not to be” ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity / S. Cappelli [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 41. — No 4. — P. 589-598.
31. Carpintero, M.F. Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity / M.F. Carpintero [et al.] // *Lupus*. — 2015. — Vol. 24. — No 10. — P. 1-10.
32. Cepeda, E.J. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance / E.J. Cepeda, J.D. Reveille // *Current opinion in rheumatology*. — 2004. — Vol. 16. — No 6. — P. 723-732.
33. Chizzolini, C. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis / C. Chizzolini [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2011. — Vol. 10. — No 5. — P. 276-281.
34. Ciang, N.C. Mixed connective tissue disease — enigma variations? / N.C. Ciang, N. Pereira, D.A. Isenberg // *Rheumatology (Oxford)*. — 2017. — Vol. 56. — No 3. — P. 326-333.
35. Cipriani, P. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis / P. Cipriani [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2011. — Vol. 10. — No 10. — P. 641-646.
36. Coppo, P. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome / P. Coppo [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2002. — Vol. 41. — No 9. — P. 1040–1046.
37. Cutalo, M. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. — Milano: Elsevier, 2010. — 208 p.

38. D'Aoust, J. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients / J. D'Aoust [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2014. — Vol. 66. — No 6. — P. 1608- 1615.
39. Didier, K. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? / K. Didier [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2018. — Vol. 26. — No 9. — P. 541.
40. Dima, A. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. / A. Dima, C. Jurcut, C. Baicus // *Rheumatology International*. — 2018. — Vol. 38. — No 7. — P. 1169-1178.
41. Desbois, A.C. Systemic sclerosis: An update in 2016 / A.C. Desbois, P. Cacoub // *Autoimmunity reviews*. — 2016. — Vol. 15. — No 5. — P. 417-426.
42. Emad, Y. Autoantibodies to extractable nuclear antigens (ENAs) pattern in rheumatoid arthritis patients: Relevance and clinical implications / Y. Emad [et al.] // *Reumatología Clínica: [site]*. — 2019. — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X19301287?via%3Dihub> (дата обращения: 12.07.2020).
43. Fanning, G.C. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients / G.C. Fanning [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — No 2. — P. 201-207.
44. Faria, A.C. Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus / A.C. Faria, K.S. Barcellos, L.E. Andrade // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No 7. — P. 1267–1272.
45. Flam, S.T. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases / S.T. Flam [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54. — No 3. — P. 528-535.

46. Fujii, T. Direct and indirect pathogenic roles of autoantibodies in systemic autoimmune diseases // *Allergology International*. — 2014. — Vol. 63. — No 4. — P.515-522.
47. Generini, S. Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement / S. Generini [et al.] // *Rheumatology*. — 2009. — Vol. 48. — No 8. — P. 920–925.
48. Genth, E. HLA-DR4 and Gm(1,3;5,21) are associated with U1-nRNP antibody positive connective tissue disease / E. Genth [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1987. — Vol. 46. — No 3. — P. 189-196.
49. Graf, SW. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome / S.W. Graf [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2012. — Vol. 15. — No 1. — P. 102–109.
50. Gunnarsson, R. Mixed connective tissue disease / R. Gunnarsson [et al.] // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. — 2016. — Vol. 30. — No 1. — P. 95-111.
51. Gunnarsson, R. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients / R. Gunnarsson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 6. — P. 1047–1051.
52. Hamaguchi, Y. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: News and perspectives / Y. Hamaguchi, K. Takehara // *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2018. — Vol. 3. — No 3. — P. 201-213.
53. Hamaguchi, Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis // *The Journal of dermatology*. — 2010. — Vol. 37. — No 1. — P. 42-53.
54. Hamaguchi, Y. Clinical and immunological predictors of scleroderma renal crisis for Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies / Y. Hamaguchi [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 67. — No 4. — P. 1045-1052.

55. Hamaguchi, Y. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis / Y. Hamaguchi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. — 2008. — Vol. 158. — No 3. — P. 487-495.
56. Ho, K.T. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma / K.T. Ho, J.D. Reveille // *Arthritis Research and Therapy*. — 2003. — Vol. 5. — No 2. — P. 80-93.
57. Hoffman, I.E. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus / I.E. Hoffman [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2004. — Vol. 63. — No 9. — P. 1155–1158.
58. Hoffman, R.W. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review / R.W. Hoffman, M.E. Maldonado // *Clinical immunology*. — 2008. — Vol. 128. — No 1. — P. 8-17.
59. Hoffman, R.W. Mixed connective tissue disease / R.W. Hoffman, E.L. Greidinger // *Current opinion in rheumatology*. — 2000. — Vol. 12. — No 5. — P. 386-390.
60. Hoffmann-Vold, A.M. 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 / A.M. Hoffmann-Vold [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2015. — Vol. 42. — No 1. — P. 60-63.
61. Horimoto, A.M. Sjögren's syndrome and sicca symptoms in patients with systemic sclerosis / A.M. Horimoto, V.M. Possamai, I.P. Costa // *Journal of Arthritis*. — 2016. — Vol. 5. — No 1. — P. 190.
62. Hu, P.Q. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis / P.Q. Hu [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 48. — No 5. — P. 1363-1373.
63. Hunzelmann, N. What are the milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? / N. Hunzelmann, J. Brinckmann // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 1. — P. 52-56.

64. Ihn, H. Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis / H. Ihn [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1999. — Vol. 117. — No 2. — P. 383–387.
65. Ihn, H. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using β 2-glycoprotein I (β 2-GPI) in systemic sclerosis / H. Ihn [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1996. — Vol. 105. — No 3. — P. 475-479.
66. Jacobsen, S. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis / S. Jacobsen [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — No 1. — P. 39-45.
67. Jog, N.R.. Biomarkers in connective tissue diseases / N.R. Jog, J.A. James // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2017. — Vol. 140. — No 6. — P. 1473-1483.
68. Jung, M. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort / M. Jung [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2014. — Vol. 43. — No 3. — P. 217-220.
69. Jury, E.C. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease / E.C. Jury, D. D'Cruz, W.J. Morrow // *Journal of clinical pathology*. — 2001. — Vol. 54. — No 5. — P. 340-347.
70. Kahn, M.F. Syndrome de Sharp // *Les Maladies Systemiques* / M.F. Kahn [et al.]. — Paris: Flammarion, 1991. — P. 545-556.
71. Kasukawa, R. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease / R. Kasukawa [et al.] // *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies* / Eds R. Kasukawa, G.C. Sharp. — Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division), 1987. — P. 41-47.
72. Kattah, N.H. The U1-snRNP complex: structural properties relating to autoimmune pathogenesis in rheumatic diseases / N.H. Kattah, M.G. Kattah, P.J. Utz // *Immunological reviews*. — 2010. — Vol. 233. — No 1. — P. 126–145.

73. Kayser, C. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions / C. Kayser, M.J. Fritzler // *Frontiers in immunology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 167.

74. Kendall, F.P. *Muscles: Testing and function* / F.P. Kendall [et al.]. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. — 288 p.

75. Kobak, S. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. / S. Kobak [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 16. — No 1. — P. 88-92.

76. Koenig, M. 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 / M. Koenig [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — No 12. — P. 3902-3912.

77. Koenig, M. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes / M. Koenig [et al.] // *Arthritis Research and Therapy*. — 2007. — Vol. 9. — No 4. — R78.

78. Krzyszcak, M.E. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies / M.E. Krzyszcak [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2011. — Vol. 30. — No 10. — P. 1333-1339.

79. Kuwana, M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subsetting // *Journal of Nippon Medical School*. — 2017. — Vol. 84. — No 2. — P. 56-63.

80. Kuwana, M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis / M. Kuwana [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1994. — Vol. 37. — No 2. — P. 75-83.

81. Lerner, M.R. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus / M.R. Lerner, J.A. Steitz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1979. — Vol. 76. — No 11. — P. 5495-5499.

82. Lokesh, S. A Rare Case of Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) with Intricate Features of Lupus, Polymyositis and Rheumatoid Arthritis Presenting with Severe Myositis. / S. Lokesh [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. — 2015. — Vol. 9. — No 3. — P. 5-7.
83. Lundberg, I. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies / I. Lundberg, I. Nennesmo, E. Hedfors // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 22. — No 2. — P. 127–138.
84. Lundberg, I. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients / I. Lundberg, E. Hedfors // *The Journal of rheumatology*. — 1991. — Vol. 18. — No 10. — P. 1511-1519.
85. Lutz, C.S. Antibodies to Spliceosomal Components / C.S. Lutz, J.A. James // *Dubois' Lupus Erythematosus* / Eds D.J. Wallace, B. Hahn. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — P. 500–513.
86. Mathai, S.C. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease / S.C. Mathai, S.K. Danoff // *BMJ* : [site]. — 2016. — URL: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.h6819> (дата обращения: 13.01.2020).
87. Mehra, S. Autoantibodies in systemic sclerosis / S. Mehra [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2013. — Vol. 12. — No 3. — P. 350–354.
88. Merashli, M. Clinical relevance of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. / M. Merashli, J. Alves, P.R.J. Ames // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. — 2017. — Vol. 46. — No 5. — P. 615-624.
89. Mierau, R. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features / R. Mierau [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13. — No 5. — P. R172.
90. Minkin, W. Mixed connective tissue disease / W. Minkin, N. Rabhan // *Archives of internal medicine*. — 1977. — Vol. 137. — No 10. — P. 1484.

91. Moinzadeh, P. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma / P. Moinzadeh [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2014. — Vol. 16. — No 1. — P. R53.

92. Moinzadeh, P. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features / P. Moinzadeh [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13. — No 5. — P. R172.

93. Nascimento, I.S. Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia / I.S. Nascimento [et al.] // *Journal of Clinical Rheumatology*. — 2010. — Vol. 16. — No 5. — P. 205-208.

94. Nica, A.E. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases / A.E. Nica [et al.] // *Journal of medicine and life*. — 2016. — Vol. 9. — No 2. — P. 141-143.

95. Nihtyanova, S.I. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis / S.I. Nihtyanova, C.P. Denton // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2010. — Vol. 6. — No 2. — P. 112–116.

96. Nikpour, M. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort / M. Nikpour [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13. — No 5. — P. R211.

97. Nimelstein, S.H. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients / S.H. Nimelstein [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 1980. — Vol. 59. — No 4. — P. 239-248.

98. Okano, Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma) / *Rheumatic diseases clinics of North America*. — 1996. — Vol. 22. — No 4. — P. 709-735.

99. Onishi, A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies / A. Onishi [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. — 2013. — Vol. 65. — No 7. — P. 1913-1921.

100. Paradowska-Gorycka, A. Association of HLA-DRB1 alleles with susceptibility to mixed connective tissue disease in Polish patients / A. Paradowska-Gorycka [et al.] // Human leukocyte antigens. — 2016. — Vol. 87. — No 1. — P. 13-18.

101. Pepmueller, P.H. Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology / P.H. Pepmueller // Missouri Medicine. — 2016. — Vol. 113. — No 2. — P. 136-140.

102. Petri, M. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // Arthritis and Rheumatology. — 2012. — Vol. 64. — No 8. — P. 2677-2686.

103. Radic, M. The level of anti-topoisomerase I antibodies correlates with the severity of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis / M. Radic [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2007. — Vol. 66. — No 11. — P. 221.

104. Reiserter, S. Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study / S. Reiserter [et al.] // Arthritis Research and Therapy. — 2017. — Vol. 19. — No 1. — P. 284.

105. Respico, G.R. Autoantibodies as risk factors for malignancy in systemic sclerosis / G.R. Respico [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2007. — Vol. 66. — No 11. — P. 222.

106. Reveille, J.D. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants / J.D. Reveille [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. — 2001. — Vol. 30. — No 5. — P. 332-346.

107. Rothfield, N.F. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma) / N.F. Rothfield, G.P. Rodnan // Arthritis and rheumatism. — 1968. — Vol. 11. — No 5. — P. 607-617.

108. Sakkas, L.L. The Role of B cells in the Pathogenesis of systemic sclerosis / L.L. Sakkas, P. Dimitrios, D.P. Bogdanos // The Israel Medical Association Journal. — 2016. — Vol. 18. — No 9. — P. 516-518.

109. Sato, S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma // Current opinion in rheumatology. — 1999. — Vol. 11. — No 6. — P. 503-507.

110. Shah, A.A. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies / A.A. Shah [et al.] // Arthritis and Rheumatology. — 2010. — Vol. 62. — No 9. — P. 2787-2795.

111. Sharp, G.C. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective-tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases / G.C. Sharp [et al.] // The New England journal of medicine. — 1976. — Vol. 295. — No 21. — P. 1149-1154.

112. Sharp, G.C. Diagnostic criteria for classification of MCTD. In: Kasukawa R, Sharp GC (eds) Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Elsevier, Amsterdam, 1987. — P. 23-30.

113. Smeenk, R.J. Anti-nuclear antibodies / R.J. Smeenk, T.E. Feltkamp // Encyclopedia of Immunology / Ed. I.M. Roitt. — 2nd ed. — San Diego: Academic Press, 1998. — P. 125–133.

114. Sobanski, V. Characteristics and survival of Anti-U1RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension / V. Sobanski [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2016. — Vol. 68. — No 2. — P. 484-493.

115. St Clair, E.W. Expression of autoantibodies to recombinant (U1) RNP-associated 70K antigen in systemic lupus erythematosus / E.W. St Clair [et al.] // Clinical immunology and immunopathology. — 1990. — Vol. 54. — No 2. — P. 266–280.

116. Stamenković, B. The clinical significance of antibody determination to cyclic citrullinated peptides in systemic sclerosis / B. Stamenković [et al.] //

Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. — 2012. — Vol. 140. — No 5-6. — P. 350-354.

117. Steen, V. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis / V. Steen [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2012. — Vol. 64. — No 9. — P. 2986-2994.

118. Steen, V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 35. — No 1. — P. 35-42.

119. Swanton, J. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years / J. Swanton, D. Isenberg // *Rheumatic diseases clinics of North America*. — 2005. — Vol. 31. — No 3. — P. 421-436.

120. Szodoray, P. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival / P. Szodoray [et al.] // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — No 13. — P. 1412-22.

121. Takada, K. Clinical characteristics of patients with both anti-U1RNP and anti-centromere antibodies / K. Takada [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2008. — Vol. 37. — No 5. — P. 360-364.

122. Takahashi, K. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study / K. Takahashi [et al.] // *BioMed Central pulmonary medicine*. — 2016. — Vol. 16. — No 1. — P. 55.

123. Tangri, V. Associations with organ involvement and autoantibodies in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) / V. Tangri [et al.] // *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. — 2013. — Vol. 3 — P. 113-118.

124. Tani, C. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease / C. Tani [et al.] // *Journal of autoimmunity*. — 2014. — Vol. 48-49. — P. 46-49.

125. Tarvin, S.E. Systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, and mixed connective tissue disease in children and adolescents / S.E. Tarvin,

K.M. O'Neil // *Pediatric clinics of North America*. — 2018. — Vol. 65. — No 4. — P. 711–737.

126. Tseng, C.C. Increased incidence of Sjogren's syndrome in systemic sclerosis: A nationwide population study / C.C. Tseng [et al.] // *Autoimmunity*. — 2015. — Vol. 48. — No 7. — P. 438-444.

127. Ungprasert, P. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: a systematic review / P. Ungprasert, T. Wannarong, T. Panichsillapakit // *International journal of cardiology*. — 2014. — Vol. 171. — No 3. — P. 326-330.

128. Ungprasert, P. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study / P. Ungprasert [et al.] // *Arthritis Care and Research*. — 2016. — Vol. 68. — No 12. — P. 1843–1848.

129. Van den Hoogen, F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis / F. Van den Hoogen [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 72. — No 11. — P. 1747-1755.

130. Van den Hoogen, F. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies / F. Van den Hoogen [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1994. — Vol. 33. — No 12. — P. 1117-1120.

131. Van Venrooij, W.J. Ribonucleoprotein complexes as autoantigens / W.J. Van Venrooij, G.J. Pruijn // *Current Opinion in Immunology*. — 1995. — Vol. 7. — No 6. — P. 819-824.

132. Varga, J. Scleroderma–Systemic Sclerosis / J. Varga, F.M. Wigley // *Clinical Immunology: Principles and Practice* / Eds R.R. Rich [et al.]. — 5th edition. — Elsevier Health Sciences, 2018. — P. 743.

133. Vij, M. Scleroderma renal crisis in a case of mixed connective tissue disease / M. Vij, V. Agrawal, M. Jain // *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. — 2014. — Vol. 25. — No 4. — P. 844-848.

134. Villalta, D. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis / D. Villalta [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2012. — Vol. 12. — No 2. — P. 114-120.

135. Vlachoyiannopoulos, P.G. 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) / P.G. Vlachoyiannopoulos [et al.] // *Journal of autoimmunity*. — 2000. — Vol. 14. — No 1. — P. 53-61.

136. Walker, U.A. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database / U.A. Walker [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 6. — P. 754-763.

137. Walker, J.G. Update on autoantibodies in systemic sclerosis / J.G. Walker, M.J. Fritzler // *Current Opinion in Rheumatology*. — 2007. — Vol. 19. — No 6. — P. 580-591.

138. Wang, J. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort / J. Wang [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. — 2013. — Vol. 12. — No 3. — P. 340-354.

139. Wielosz, E. Anti-CCP antibodies and rheumatoid factor in systemic sclerosis: Prevalence and relationships with joint manifestations / E. Wielosz [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. — 2018. — Vol. 27. — No 9. — P. 1253-1257.

140. Yoshizaki, A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis / A. Yoshizaki // *Immunology Letters*. — 2018. — Vol. 195. — P. 76-82.

141. Zhang, J.Q. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis / J.Q. Zhang [et al.] // *Cancer Epidemiology*. — 2013. — Vol. 37. — No 5. — P. 523-527.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR (2013)

Таблица 1.1

Параметры	Подпризнак	Баллы
Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястнофаланговых суставов	–	9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Склередема (отек пальцев)	2
	Склеродактилия (все пальцы дистальнее пястнофаланговых суставов)	4
Дигитальная ишемия	Рубчики	3
	Язвочки	2
Телеангиоэктазии	–	2
Капилляроскопические изменения	–	2
ЛАГ или ИПЛ	–	2
Феномен Рейно	–	3
Специфические аутоантитела: АЦА, анти-Scl70, анти-РНКП-III	–	3

Примечание: диагноз ССД является достоверным, если пациент набирает 9 и более баллов.

IMACS FORM 04: мануальное мышечное тестирование

Таблица 2.1

Мышцы	Сп	Сл	Акс	Сп	Сл	Акс	Сп	Сл	Акс
Дата									
<i>Аксиальные мышцы (0–20)</i>									
Сгибатели шеи **	–	–		–	–		–	–	
Разгибатели шеи	–	–		–	–		–	–	
<i>Проксимальные мышцы (0–160)</i>									
Трапецевидные			–			–			–
Дельтовидные (средняя порция) **			–			–			–
<i>Biceps brachii</i> **			–			–			–
<i>Gluteus maximus</i> **			–			–			–
<i>Gluteus medius</i> **			–			–			–
<i>Iliopsoas</i>			–			–			–
Мышцы, сухожилия которых ограничивают подколенную ямку			–			–			–
<i>Quadriceps</i> **			–			–			–
<i>Дистальные мышцы (0–80)</i>									
Разгибатели кисти**			–			–			–
Сгибатели кисти			–			–			–
Тыльные сгибатели стопы**			–			–			–
Плантарные сгибатели стопы			–			–			–
<i>Счет</i>									
Аксиальный счет (0–20)									
ММТ8 счет** (0–80)									
Проксимальный счет (0–160)									
Дистальный счет (0–80)									
Общий ММТ 24 счет (0–260)									

Примечание: ММТ 8 — это набор из восьми мышц, обозначенных звездочкой на одной стороне — обычно справа (потенциальный счет от 0 до 80). Если справа тестировать нельзя, то тестируют слева; сп — справа, сл — слева, акс — аксиальные.

Балльная оценка мануального мышечного тестирования

Таблица 2.2

Баллы	Выполняемые движения
<i>Нет движения</i>	
0	Нет никакого сокращения мышцы
1	Пальпируется сухожилие сокращающейся мышцы, или незначительное сокращение мышцы, но при этом нет движения конечности (сокращение без движения)
<i>Движение в горизонтальной плоскости</i>	
1	Частичный объем движения в горизонтальной плоскости
2	Полный объем движения в горизонтальной плоскости
<i>Движение против гравитации</i>	
3	Частичное движение против гравитации
4	Полное движение с постепенным произвольным опусканием конечности
5	Больной удерживает позицию без постороннего давления
6	Больной удерживает позицию против легкого давления
7	Больной удерживает позицию при давлении врача от легко до умеренного
8	Больной удерживает конечность при умеренном давлении врача
9	Больной удерживает позицию при давлении врача от умеренного до сильного
10	Больной удерживает позицию против сильного давления врача

**Индекс активности Европейской группы по изучению
системного склероза (2001)**

Таблица 3.1

Параметр	Балл	Характеристика
Кожный счет >14	1	Используется модифицированный кожный счет (по Rodnan), оцениваемый в баллах от 0 до 3 в каждой из 17 областей тела. Максимальная сумма баллов — 51
Склередема	0,5	Утолщение мягких тканей на пальцах за счет индурации и/или плотного отека
Дельта кожи	2	Если пациент отмечает ухудшение кожных проявлений за последний месяц
Дигитальные некрозы	0,5	Активные дигитальные язвы или некрозы
Дельта сосуды	0,5	Если пациент отмечает ухудшение сосудистых проявлений за последний месяц
Артриты	0,5	Болезненная припухлость суставов
Снижение ДСЛ	0,5	ДСЛ <80% от должной величины
Дельта сердца / легкие	2	Если пациент отмечает ухудшение сердечно-легочных проявлений за последний месяц
СОЭ >30 мм/ч	1,5	По Вестергрену
Гипокомплементемия	1	Снижение С3-и/или С4-компонента комплимента

Примечание: индекс активности включает 10 признаков с весом каждого от 0,5 до 2 баллов. При определении общей активности баллы суммируются, максимально возможный балл — 10. При показателе активности более 3 баллов заболевание расценивают как активное.

**Предварительный подбор признаков методом ранговой корреляции
Спирмена для проведения множественной логистической регрессии**

Таблица 4.1

Признак	I группа, РНП- позитивные, n=65	II группа РНП- негативные, n=100	ОШ (% ДИ)	p
Мужской пол	8 (12%)	10 (10%)	1,26 (0,47–3,39)	0,642
Перекрест	21 (32%)	5 (5%)	9 (3,21–25,62)	0,000
Быстро прогрессирующее течение	12 (18,5%)	28 (28%)	0,58 (0,27–1,25)	0,162
Провоцирующий фактор	31 (47,7%)	19 (19%)	3,88 (1,93–7,8)	0,000
Профессиональная вредность	9 (13,8%)	6 (6%)	2,51 (0,85–7,45)	0,087
Лихорадка	10 (15,4%)	11 (11%)	1,47 (0,58–3,69)	0,409
Дисфония	14 (21,5%)	7 (7%)	3,65 (1,38–9,61)	0,006
Гиперпигментация	18(27,7%)	52 (52%)	0,35 (0,18–0,69)	0,002
Телеангиэктазия	32 (49%)	57 (57%)	0,732 (0,39–1,36)	0,328
Склеродактилия	37 (57%)	81 (81%)	0,31 (0,15–0,62)	0,001
Склередема	26 (40%)	25 (25%)	2 (1,02–3,91)	0,042
Дельта кожи	5 (7,7%)	10 (10%)	0,75 (0,24–2,30)	0,614
Дельта сосудов	13 (20%)	26 (26%)	0,71 (0,33–1,51)	0,375
Дельта внутренних органов	20 (30,8%)	25 (25%)	1,33 (0,66–2,67)	0,416
Крепитация сухожилий	1 (1,5%)	2 (2%)	0,76 (0,07–8,62)	0,828
Остеолиз	12 (18,5%)	30 (30%)	0,53 (0,24–1,12)	0,096
Артралгии	37 (57%)	37 (37%)	2,25 (1,19–4,25)	0,012
Синовит	14 (21,5%)	11 (11%)	2,22 (0,93–5,25)	0,065
Контрактуры	17 (26%)	40 (40%)	0,53 (0,26–1,05)	0,068
Дигитальные рубчики	28 (43%)	51 (51%)	0,72 (0,38–1,36)	0,320
Дигитальные язвочки	8 (12%)	27 (27%)	0,37 (0,16–0,89)	0,024
Дигитальные некрозы	4 (6%)	10 (10%)	0,59 (0,17–1,96)	0,386
Язвы других локализаций	2 (3%)	7 (7%)	0,42 (0,08–2,09)	0,278
Кальциноз мягких тканей	6 (9%)	25(25%)	0,30 (0,11–0,79)	0,011

Признак	I группа, РНП- позитивные, n=65	II группа РНП- негативные, n=100	ОШ (% ДИ)	p
Миозит	28 (43%)	8 (8%)	8,7 (3,63–20,84)	0,000
Мышечная слабость	23 (35%)	8 (8%)	6,29 (2,60–15,23)	0,000
Мышечная атрофия	4 (6%)	6 (6%)	1,02 (0,27–3,79)	0,968
Одышка по NYHA	44 (68%)	56 (56%)	1,64 (0,85–3,16)	0,133
ФЖЕЛ	11 (16,9%)	24 из 98 (24,5%)	0,62 (0,28–1,39)	0,249
ОФВ1	13 (20%)	24 из 95 (25,3%)	0,74 (0,34–1,58)	0,438
DLCO	51 из 58 (88%)	80 из 90 (89%)	0,91 (0,32–2,54)	0,858
Кашель	15 (23%)	22 (22%)	1,06 (0,50–2,24)	0,871
Кардиалгии	12 (18,5%)	23 (23%)	0,75 (0,34–1,65)	0,486
Перебои в работе сердца	10 (15,4%)	20 (20%)	0,72 (0,31–1,67)	0,453
КТ-изменения (фиброз)	39 из 58 (67,2%)	63 из 81 (77,8%)	0,58 (0,27–1,25)	0,166
Нарушения проводимости сердца	19 (29%)	31(31%)	0,91 (0,46–1,81)	0,809
Нарушения ритма сердца	21 (32%)	23 (23%)	1,596 (0,79–3,21)	0,186
Ишемические изменения на ЭКГ	1 (1,5%)	5 (5%)	0,29 (0,03–2,60)	0,246
Очагово-рубцовые изменения на ЭКГ	6 (9%)	3 (3%)	3,28 (0,79–13,64)	0,085
СДЛА	16 (24,6%)	11 (11%)	2,64 (1,13–6,13)	0,021
Дисфункция ЛЖ	14 (21,5%)	42 (42%)	0,37 (0,18–0,77)	0,007
Гипокинез миокарда ЛЖ	1 (1,5%)	5 (5%)	0,29 (0,03–2,60)	0,246
Перикардит	14 (21,5%)	24 (24%)	0,86 (0,41–1,83)	0,714
Поражение пищевода	52 (80%)	73 (73%)	1,47 (0,69–3,14)	0,305
Поражение желудка	31 (47,7%)	58 (58%)	0,66 (0,35–1,23)	0,194
Поражение кишечника	6 (9%)	3 (3%)	3,28 (0,79–13,64)	0,085
Артериальная гипертензия	25 (38,5%)	35 (35%)	1,16 (0,60–2,21)	0,652
Острая склеродермическая почка	0 (0%)	2 (2%)	0,98 (0,95–1,01)	0,251
СКФ	11 (17%)	28 (28%)	0,52 (0,24–1,14)	0,102
Повышение креатинина	2 (3,1%)	4 (4%)	0,76 (0,13–4,28)	0,757
Повышение мочевой кислоты	12 из 54 (22%)	22 из 97 (23%)	0,97 (0,43–2,16)	0,948

Признак	I группа, РНП- позитивные, n=65	II группа РНП- негативные, n=100	ОШ (% ДИ)	p
Лейкопения	9 (13,8)	2 (2%)	7,87 (1,64–37,73)	0,003
Тромбоцитопения	1 (1,5%)	3 (3%)	0,50 (0,05–4,96)	0,551
Снижение гематокрита	14 (21,5%)	13 (13%)	1,83 (0,80–4,21)	0,147
Повышение СРБ	41 (63%)	66 (66%)	0,88 (0,45–1,68)	0,701
Повышение СОЭ	17 (26%)	11 (11%)	2,86 (1,24–5,60)	0,011
Повышение КФК	6 из 64 (9,4%)	5 из 99 (5,1%)	1,94 (0,56–6,66)	0,282
Повышение ЛДГ	13 из 55 (24%)	28 из 85 (33%)	0,63 (0,29–1,36)	0,237
Снижение общего белка	6 (9,4%)	28 (28%)	0,26 (0,10–0,68)	0,04
Повышение гамма-глобулина	22 из 52 (42%)	11 из 91 (12%)	5,33 (2,3–12,31)	0,000
Протеинурия	1 (1,5%)	4 (4%)	0,37 (0,04–3,43)	0,367
РФ	15/63 (24%)	15 из 90 (17%)	1,56 (0,70–3,48)	0,273
АЦА	4 (6%)	50 (50%)	0,06 (0,02–0,19)	0,000
Анти-Sc170	4 (6%)	51 (51%)	0,06 (0,02–0,18)	0,000
Анти-ДНК	21 из 50 (42%)	7 из 25 (28%)	1,862 (0,65–5,25)	0,237
Анти-Ro	21 из 53 (40%)	1/28 (3,6%)	17,71 (2,23–140,47)	0,001
Гипокомплементемия	8 из 53 (15%)	3/69 (4,3%)	3,9 (0,98–15,54)	0,040
Индекс активности	16 из 60 (27%)	14 из 94 (15%)	2,07 (0,93–4,65)	0,072
Капилляроскопические изменения	22 из 63 (34,9%)	49 из 94 (52,1%)	0,49 (0,25–0,95)	0,034
СШ	21 (32%)	18 (18%)	2,174 (1,05–4,50)	0,035
Онкологические заболевания	2 (3%)	3 (3%)	1,02 (0,16–6,31)	0,978
Менопауза	22 из 53 (41,5%)	61 из 85 (71,8%)	0,27 (0,13–0,57)	0,000
ЦС в анамнезе	28 (43%)	33 из 99 (33,3%)	1,51 (0,79–2,88)	0,207
Курение	7 (11%)	8 (8%)	1,38 (0,47–4,03)	0,545

Примечание: оранжевым цветом выделены признаки, ассоциированные с наличием анти-U1РНП, серым — негативно коррелирующие с наличием анти-U1РНП при ССД. С остальными признаками ассоциативная связь не установлена. ЛЖ — левый желудочек; ЦС — цитостатические препараты, DLCO — исследование способности диффузии газов в легких.