

*На правах рукописи*

**ШАЯХМЕТОВА**  
**Рушана Ульфатовна**

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

Специальность 14.01.22 — Ревматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

**Научный руководитель:** **Ананьева Лидия Петровна**, профессор, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:** **Моисеев Сергей Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России

**Шостак Надежда Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится 19 марта 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.su](http://www.rheumatolog.su).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

И. С. Дыдыкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы исследования.** 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 [Гусева, 1993]. ССД является ярким примером системного иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ). Аутоиммунные нарушения при ИВРЗ включают большое количество разнообразных отклонений, одним из наиболее значимых является выработка аутоантител. Роль аутоиммунитета в патогенезе ССД до конца не изучена. Наличие антител к различным аутоантигенам — характерная черта ССД [Steen, 2005; Hamaguchi, 2018], 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.). 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 [Villalta]. Кроме того, при ССД встречаются и неспецифические аутоантитела, обнаруживаемые при других ИВРЗ, например ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к ДНК и др. Неспецифические аутоантитела при ССД также включают антитела к клеткам эндотелия, фибробластам, антитела против матриксных металлопротеиназ, различных ростовых факторов и других внеклеточных антигенов [Ананьева].

Несмотря на то, что ССД является клинически очень гетерогенным заболеванием, известно несколько четко очерченных клинико-иммунологических фенотипов, определение которых имеет существенное значение при выборе терапии. Наиболее подробно описаны фенотипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе I (анти-Scl70), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), встречающиеся более чем у 80% всех больных ССД [Hamaguchi, 2018]. Имеющиеся аутоантитела являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов, что делает тестирование на аутоантитела неотъемлемой частью оценки течения и прогноза заболевания. Наличие анти-Scl70 (частота выявления 10–40%) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (частота 16–39%) чаще встречаются при лимитированной форме и ассоциируются с повышенным риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Для пациентов с гиперпродукцией антител к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III) характерно быстрое прогрессирование уплотнения кожи и

наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза [Hamaguchi, 2015], сопровождающегося высокой смертностью, а также ассоциация с онкопатологией [Moinzadeh].

Особый интерес вызывают менее изученные антитела к рибонуклеопротеинам (РНП). 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, чаще всего к U1РНП.

Имеются данные, что для больных ССД, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (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 [Mathai; Sobanski; Takahashi].

Работ, посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в зарубежной литературе мало, а отечественные исследования этой темы отсутствуют. Публикаций по оценке терапии этой группы больных немного, имеются лишь единичные данные о хорошем ответе на терапию глюкокортикоидами (ГК), полученные в основном в результате изучения анти-U1РНП-позитивности в рамках смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) [Sharp, 1987; Koenig, 2007; Kattah]. Известно, что присутствие анти-U1РНП ассоциируется с чертами разных ИВРЗ — системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), поли- и дерматомиозита, также многие больные удовлетворяют критериям СЗСТ. Важно, что СЗСТ со временем может эволюционировать в типичную ССД (преимущественно лимитированную форму), реже — в другие ИВРЗ (СКВ, РА), и лишь у трети больных сохраняется стабильная клиническая картина, не соответствующая критериям других ИВРЗ [Van den Hoogen, 1994; Gunnarsson, 2011]. Поэтому вопрос о правомочности признания СЗСТ самостоятельной нозологической единицей остается открытым.

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

**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-Scl70 (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-DRB1 у 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 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 клинко-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 и обсуждены на международных и российских конференциях, в том числе: VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017), 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» (Москва, 2019), ежегодных конгрессах EULAR (Мадрид, 2017; Амстердам, 2018), V Всемирном конгрессе по системной склеродермии (Франция, 2018). 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-U1РНП, 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** 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), госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2011 по 2019 г.

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 (58 человек), так и из числа госпитализированных в 2017–2018 гг. больных (22 человека). Из их числа 58 больных обследованы в динамике, сроки наблюдения — от 12 до 36 месяцев (в среднем через 24 месяца), 44 больных прошли расширенное иммунологическое обследование. Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. В таблице 1 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 1.** Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП (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±δ	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:* \* в пересчете на преднизолон, нд — различия недостоверны.

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

Больные получали стандартную терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ССД [Насонов, 2017]. Всем больным были назначены ГК, при включении в исследование 65 пациентов получали терапию иммуносупрессантами (гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, циклофосфан, метотрексат и другие), а также 10 больных находилось на анти-B-клеточной терапии.

На втором этапе сравнивались больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, АЦА и анти-Sc170. Для этого из общей базы было отобрано 330 пациентов, обследованных на наличие 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). 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.

Сравнительная характеристика больных ССД представлена в таблице 2.



**Таблица 2.** Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1PHI, анти-ScI70 и АЦА

Параметр	I группа	II группа	III группа	p <sub>I-II</sub>	p <sub>I-III</sub>	p <sub>II-III</sub>
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, n (%):						
- лимитированная	57 (88)	21 (42)	47 (94)	0,00	нд	0,00
- диффузная	8 (12)	29 (58)	3 (6)			
Перекрест с другим ИВРЗ, n (%)	21 (32)	2 (4)	3 (6)	0,0	0,00	нд
Течение заболевания, n (%):						
- 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

*Примечание:* нд — различия недостоверны.

У 45 больных, позитивных по анти-U1PHI, и 45 больных, позитивных по анти-ScI70, проведено 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).

**Клинические методы исследования.** 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 [Гусева, 2004], проводилась характеристика кожного синдрома (кожный счет по модифицированной методике G.P. Rodnan [Brennan], измерение интердигитального расстояния и ротовой апертуры), сосудистых проявлений (выявление феномена Рейно клинически и с помощью капилляроскопии ногтевого ложа, дигитальных язвочек, рубчиков и трофических нарушений), поражения опорно-двигательного аппарата (клинические и ультразвуковые признаки артритов одного и более суставов; наличие проксимальной мышечной слабости с использованием MMT8 (IMACSFORM 04) [Kendall] и при повышении уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в два раза по сравнению с нормой, характерных изменений по данным электронейромиографии), висцеральной патологии, определялись тяжесть и активность болезни.

**Инструментальные методы исследования** включали электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию или мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК), функциональные легочные тесты, при наличии показаний (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) выше

40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ и отсутствию признаков ИПЛ) проводилась катетеризация правых отделов сердца. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась для исключения патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ультразвуковое исследование 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-Aи La/SS-B), офтальмологическое (тест Ширмера) и стоматологическое обследование (сиалометрия, при наличии показаний — сиалогрфия и биопсия малых слюнных желез).

**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 (референсные значения 0–25 Ед/мл), АЦА (0–10 Ед/мл), анти-Scl70 (0–25 Ед/мл), анти-РНКП-III (0–28 Ед/мл), антитела к SSA (анти-Ro) (0–25 Ед/мл), антитела к SSB (анти-La) (0–25 Ед/мл), антитела к Sm (0–25 Ед/мл), антитела к двуспиральной ДНК (анти-ДНК) (0–20 МЕ/мл), компоненты комплимента С3с (0,9–1,8 г/л), С4 (0,1–0,4 г/л), антитела к гистидил-тРНК-синтетазе (анти-Jo1) (0–25 Ед/мл), антитела к кардиолипину IgM и IgG — антикардиолипиновые антитела (АКЛ) IgM (0–7 Ед/мл) и АКЛ IgG (0–10 Ед/мл), РФ (0–15 МЕ/мл), АЦЦП (0–5 Ед/мл). Кроме данных проспективного исследования, на 24 больных имелись данные медицинской документации об уровне анти-U1РНП в дебюте.

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 ( $\chi^2$ ), 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  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РNP.** Средний возраст дебюта 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, высокой СОЭ до 40–60 мм/ч.

Наиболее частыми проявлениями на ранней стадии заболевания (в первые два года болезни) являлись феномен Рейно (80%), отек кистей (48%), поражение суставов (69%), мышц (24%) и ЖКТ (31%). Сосудистые ишемические нарушения, характерные для ССД, в начале заболевания встречались редко (дигитальные рубчики — 5%, язвочки — 6%, некрозы — 1,3%). Кальциноз мягких тканей, как и акроостеолит, не были выявлены ни у одного больного. Поражение кожи (уплотнение кожи и/или отек кистей) отмечали у 50 (63%) больных преимущественно в виде отека кистей, который носил маловыраженный характер. Гиперпигментация отмечалась лишь у 6 больных (7,5%). У небольшого количества пациентов имелись кожные изменения по типу эритематозных высыпаний на коже лица, туловища или конечностей (3,75%), гелиотропная сыпь (2,5%) и периорбитальные отеки (2,5%). 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 диареей. 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 типичные 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.

При включении в исследование, как уже отмечалось выше, больные имели среднюю длительность заболевания около 12 лет, т.е. были обследованы нами в период полностью сформированной картины заболевания. Специфичные для ССД аутоантитела, входящие в классификационные критерии, выявлялись у них редко (в 11% случаев), тем не менее все пациенты удовлетворяли классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [Van den Hoogen, 2013]. Наиболее частыми из этих критериев были феномен Рейно (100%), капилляроскопические изменения (100%), поражение легких (68%). 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 3, была полисимптомной и включала характерный спектр проявлений ССД.

**Таблица 3.** Клинические проявления у больных, позитивных по анти-U1РNP на развернутой стадии заболевания

Параметры	n (%)	Параметры	n (%)
<b>Поражение кожи</b>		<b>Сосудистые изменения</b>	
- склередема (отек кистей)	36 (45%)	- феномен Рейно	80 (100%)
- склеродактилия	49 (61%)	- дигитальные рубчики	36 (45%)
Интердигитальное расстояние справа	17,7±1,8	- дигитальные язвочки	10 (12,5%)
Интердигитальное расстояние слева	17,7±1,7	- дигитальные некрозы	5 (6%)
Ротовая апертура, см	4,8±0,8	- другие периферические ишемические нарушения	3 (4%)
Гиперпигментация кожи	25 (31%)	- телеангиэктазии	40 (50%)
Гелиотропная сыпь	9 (11%)	<b>Поражение легких</b>	
Эритема на лице	10 (12,5%)	- ИПЛ	52/76 (68%)
<b>Поражение ОДА:</b>		- ЛАГ	8 (11%)
- артралгии	46 (57,5%)	- ФЖЕЛ<80	17/78 (22%)
- артриты (синовиты)	21 (26%)	- среднее значение ФЖЕЛ	96±19
- контрактуры суставов (кистей)	21 (26%)	- ОФВ1<80	17/77 (22%)
- боль по ВАШ, мм, медиана (квартили)	15 (0; 40)	- среднее значение ОФВ1	95±20
- мышечная слабость, боли	26 (32,5%)	- ДСЛ <80%	60/73 (82%)
- мышечная атрофия	34 (42,5%)	- среднее значение ДСЛ	63,5±18
- снижение показателя ММТ8	6 (7,5%)	- СДЛА >40 мм рт. ст.	14 (18%)
- среднее значение ММТ8	22 (32%)	- среднее значение СДЛА	36±15
- миозит (по данным жалоб, повышения мышечных ферментов, ЭНМГ и/или снижения ММТ8)	78,9±1,9	- 6-минутный тест ходьбы	463±90
Кальциноз мягких тканей	8 (10%)	- кашель	18 (22,5%)
Акроостеолиз	15 (19%)	<b>Поражение сердца (по данным ЭхоКГ и ЭКГ):</b>	
Крепитация сухожилий	2 (2,5%)	- нарушение проводимости	26 (32,5%)
<b>Поражение ЖКТ (по данным ЭГДС):</b>		- нарушение ритма сердца	23 (29%)
- гипотония пищевода	63 (79%)	- ишемические изменения	1 (1,25%)
- признаки гастрита	44 (55%)	- очагово-рубцовые изменения	9 (11%)
- поражение кишечника	8 (10%)	- дисфункция левого желудочка	16 (20%)
- эзофагит	30 (37,5%)	- зоны гипокинеза	1 (1,25%)
<b>Поражение почек</b>		- перикардит	18 (22,5)
острая склеродермическая почка	0 (0%)	- снижение фракции изгнания <60	11/79 (14%)
Похудение	14 (17,5%)	Кардиалгии	16 (20%)
Лихорадка	13 (16%)	Перебои в работе сердца	18 (22,5%)
Дисфония	16 (20%)	Повышение индекса активности (>3)	18/75 (24%)
		Активность в баллах, медиана	2 (0,75; 3,5)

*Примечание:* ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОДА — опорно-двигательный аппарат, ЭКГ — электрокардиограмма, ДСЛ — диффузионная способность легких, ЭНМГ — электронейромиография.

В целом в группе 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 не уменьшено), мягкий отек кистей, редко — диффузное поражение кожи. Микростомия и «кисет» были умеренно выраженными (ротовая апертура 4,8±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. Акроостеолит 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 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. Повышение СДЛА ( $36 \pm 15$  мм рт. ст.) встречалось у 14 больных (18%), из которых у девяти больных было ИПЛ. У восьми больных выявлена ЛАГ, подтвержденная по данным катетеризации правых отделов сердца. У 61 больного имелись признаки кардиопатии, 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, СКФ составила в среднем  $98 \pm 21$  мл/мин/м<sup>2</sup>, уровень креатинина —  $66 \pm 17$  мкмоль/л. Однако у 16% больных СКФ была ниже 80 мл/мин/м<sup>2</sup>, 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 активном расспросе у 28 больных выявлены жалобы на сухость слизистых, из их числа у 26 (32,5%) при обследовании подтверждено наличие СШ. При этом, несмотря на существенные иммунологические нарушения, включая повышение уровня АНФ, анти-Ro и анти-La, выраженность клинических проявлений сухого синдрома была слабой, и лишь часть больных активно жаловалась на значительную стойкую сухость во рту и в глазах.

При сравнении динамики развития основных проявлений болезни от ранней до развернутой стадии оказалось, что частота выявления поражения кожи (увеличение числа больных со склеродактилией) и в значительной степени — внутренних органов (легких, сердца и ЖКТ) нарастала (таблица 4). В то же время поражение опорно-двигательного аппарата, возникшее на ранней стадии, было стойким и сохранялось на протяжении всего заболевания.

**Таблица 4.** 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)

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.

При оценке изменений лабораторных показателей на развернутой стадии заболевания у 45 из 80 больных (56% случаев) отмечалось повышение СОЭ и/или концентрации СРБ. У 14 больных (17,5%) выявлялась лейкопения (минимальное значение  $2,1 \times 10^9$ /л). Несмотря на частое поражение мышц, сопровождающееся проксимальной мышечной слабостью, повышение мышечных ферментов отмечалось лишь у 10 больных (12,5%). У 18 из 80 больных (22,5%) выявлялась высокая активность заболевания, но медиана составила 2 (0,75; 3,5). Таким образом, для большинства больных была характерна низкая и умеренная активность заболевания. При изучении в динамике 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.

Пациенты изучаемой группы имели выраженные иммунологические изменения. У всех был повышен уровень АНФ, причем это повышение было существенным, и медиана составила 1280 [640; 1280]. Из 80 больных, позитивных по анти-U1РНП, на момент включения в исследование повышение уровня анти-U1РНП более трех норм (анти-U1РНП  $>75$  Ед/л) — у 60 больных (74,5%), у двух больных показатель находился в промежутке от 50 до 75 Ед/л (более двух норм, но менее трех норм). Низкий уровень анти-U1РНП (от 25 до 50 Ед/л) выявлен у 18 больных (22,5%).

Помимо анти-U1РНП, у данной группы больных выявлялись и другие аутоантитела, 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. Наиболее часто выявлялись РФ (31%), анти-Ro и/или анти-La (38%), анти-ДНК (42%). В то же время АЦЦП, антитела к Sm (анти-Sm) и АКЛ встречались редко (8, 11 и 2% соответственно), а анти-Jo1 и анти-РНКП-III не были выявлены совсем. 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 была в пределах нормы и составила 16,7 (5,2; 29,5), диапазон значений колебался от 0,1 до 300 МЕ/мл, при этом высокие значения встречались редко и 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 выявлены у четырех больных, имеющих перекрест с РА. АКЛ присутствовали у одного больного с подтвержденным диагнозом антифосфолипидным синдромом.

У 44 больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, прицельно определялся спектр различных аутоантител в динамике (таблица 5).

**Таблица 5.** Иммунологические показатели у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП в двух точках ( $n=44$ )

Параметры	I		II		p-I-II
	n	%	n	%	
АНФ (Нер-2), медиана	1280 (640; 1280)	—	1280 (640; 640)	—	нд
А-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

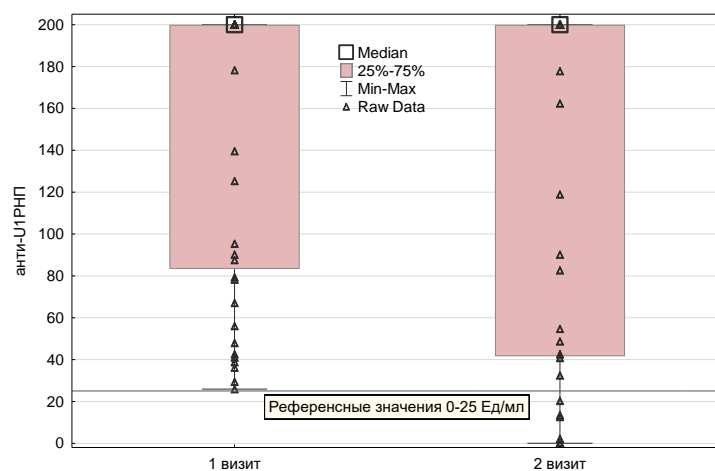


Параметры	I		II		p-п
	n	%	n	%	
АЦЦП	4	9	4	9	нд
АКЛ	1	2	1	2	нд
Анти-Ro	18	41	15	34	нд
Анти-La	3	7	6	14	нд
Анти-ДНК	22	50	26	59	нд
Анти-Sm	4	9	3	7	нд
Анти-Jo1	0	0	0	0	нд
С3	6	14	5	11	нд
С4	6	14	3	7	нд

Примечание: С3, С4 — компоненты комплемента.

Показатели АНФ, 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.

При сравнении динамики анти-U1РНП у больных с разной исходной степенью повышения этих аутоантител (более двух и более трех норм) достоверно значимых отличий не выявлено. Но частота выявления анти-U1РНП в конце исследования снизилась, так как у девяти больных (шесть из которых имели исходно низкие титры анти-U1РНП) произошла сероконверсия (уровень антител не превышал нормальных значений) и общая частота выявления анти-U1РНП составила 80% ( $p < 0,01$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Уровень анти-U1РНП у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в двух точках исследования

При этом медиана показателя сохранялась на прежнем уровне 200 Ед/мл. Этот факт снижения частоты анти-U1РНП требует анализа и обсуждения, так как значимых отличий в клинических проявлениях и лечении у пациентов с сероконверсией не выявлено.

Кроме данных двухлетнего наблюдения, мы сравнили уровень U1РНП в дебюте (данные медицинской документации) и на развернутой стадии заболевания у 24 больных. У шести из них (25%) отмечалось исчезновение анти-U1РНП в конце исследования, при этом у четырех из них исходно был низкий 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 ( $r=0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

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 ( $r=0,4$ ,  $p < 0,05$ ).

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 (I группа), анти-Scl70 (II группа) и АЦА (III группа). Сравнительная характеристика основных показателей представлена в таблице 6.

**Таблица 6.** Общая характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Scl70 и АЦА

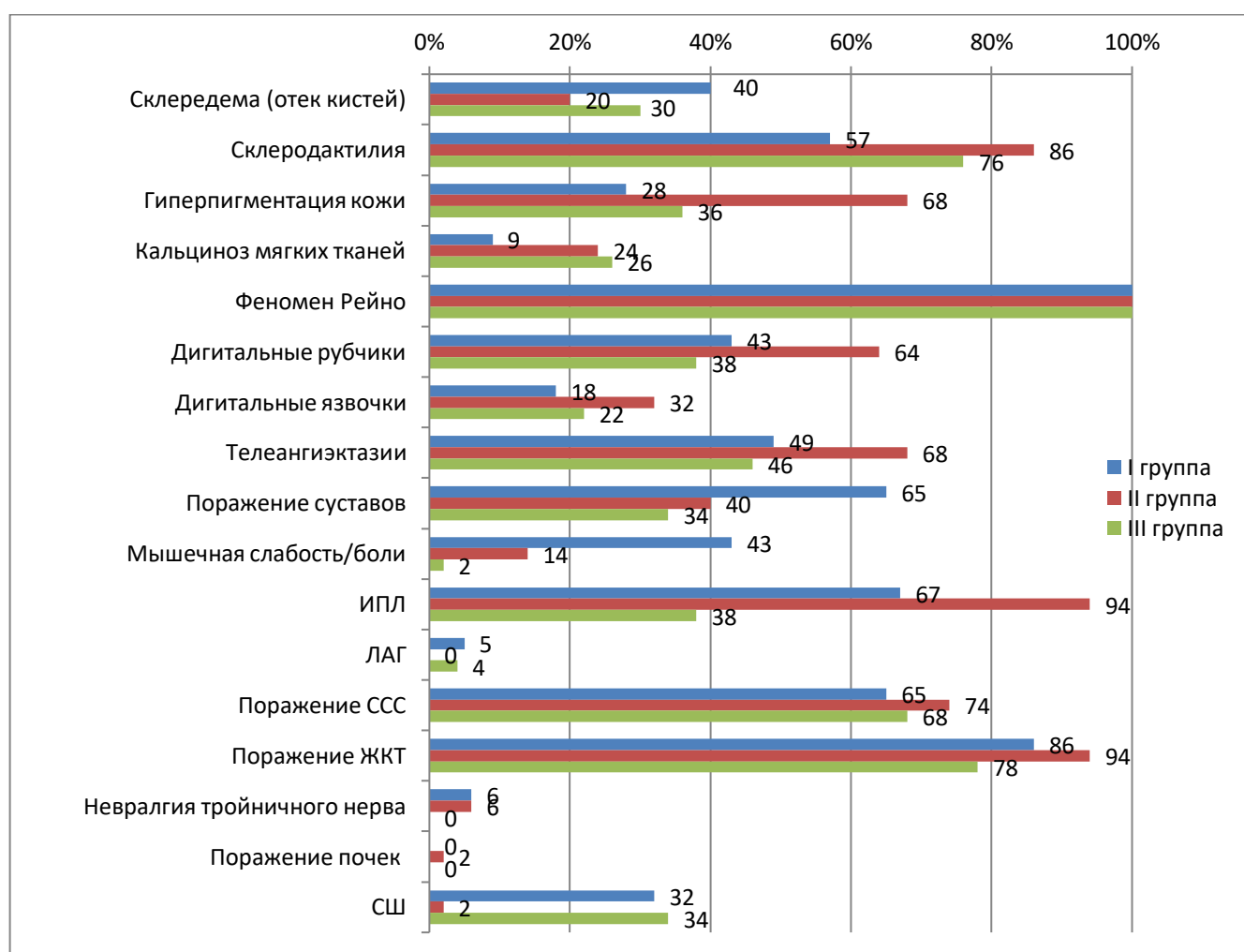
Параметр	I группа	II группа	III группа	$p_{I-II}$	$p_{I-III}$	$p_{II-III}$
Средний возраст, годы	43±14лет	54±11лет	55±12лет	0,00	0,00	нд
Мужчины	8	7	3	нд	нд	нд
Женщины	57	44	47	нд	нд	нд
Средняя длительность заболевания:						
- от начала феномена Рейно	10±7,5	11±8,8	14±11	нд	0,03	нд
- от первого не-Рейно признака	9±7,1	9±7,9	10±7,8	нд	нд	нд
Форма заболевания, $n$ (%):						
- лимитированная	57 (88)	21 (42)	47 (94)	0,00	нд	0,00
- диффузная	8 (12)	29 (58)	3 (6)	0,00	нд	0,00
Перекрест с другим СИРЗ, $n$ (%)	21 (32)	2 (4)	3 (6)	0,0	0,00	нд
Течение заболевания, $n$ (%):						
- 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

*Примечание:* \* СИРЗ — системные иммуновоспалительные ревматические заболевания, нд — различия недостоверны.

Как видно из таблицы, основная I группа отличалась рядом особенностей. Пациенты этой 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 I группы (так же как в третьей) 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 появлением других клинических проявлений составил всего год, предполагая достаточно острое начало заболевания, но с последующим переходом в хроническое течение. По частоте 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 (шестеро больных).

При сравнении были выявлены определенные отличия, касающиеся в первую очередь частоты поражения кожи и опорно-двигательного аппарата (рисунок 2).

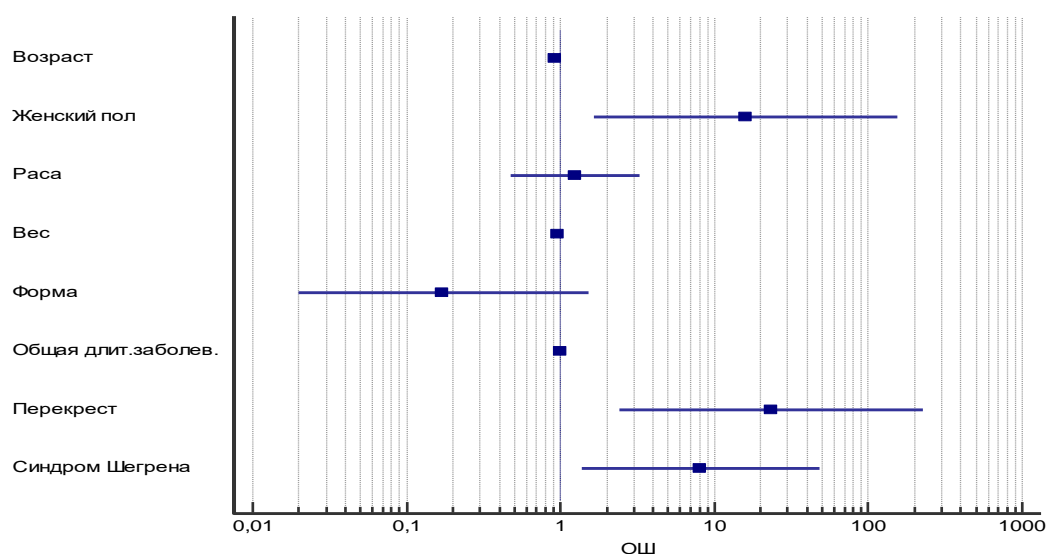


**Рисунок 2.** Частота клинических проявлений у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА

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 характера поражения кожи, сравниваемые группы

существенно различались по профилю поражения внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Так, у носителей анти-U1РНП выявлена достаточно высокая частота поражения легких, что характерно для больных с позитивностью по анти-Sc170 и диффузной формой, но меньшая частота поражения сердца, чем у этих больных. В клинической картине, несмотря на давность заболевания и длительную активную терапию, чаще встречались поражение мышц и суставов и гематологические нарушения (лейкопения и гипоккомplementемия). 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. Особенностью основной 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. 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.

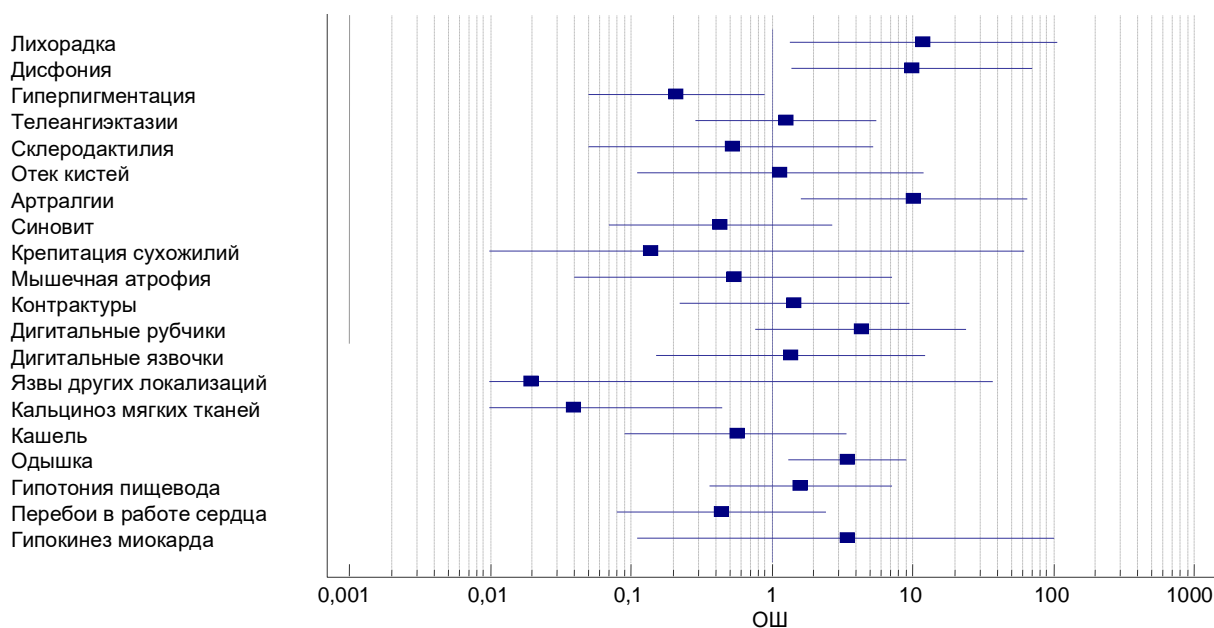
Для выявления признаков, ассоциированных с гиперпродукцией анти-U1РНП у больных ССД, нами проведен расчет отношения шансов методом логистической регрессии в группе пациентов с ССД с анти-U1РНП (80 больных) и без них (100 больных). В анализ включены показатели, предварительно подобранные при помощи метода ранговой корреляции Спирмана. Было обнаружено 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 дальнейшего анализа представлены на рисунках 3 и 4.



**Рисунок 3.** Факторы, ассоциирующиеся с анти-U1РНП при ССД

Не выявлено 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 4 отражены наиболее значимые клинические проявления в зависимости от прямого или обратного влияния на шанс обнаружения анти-U1РНП при ССД.



**Рисунок 4.** Клинические проявления, ассоциирующиеся с анти-U1РНП при ССД

Лихорадка увеличивает вероятность наличия анти-U1РНП в 11,985 раза, являясь одним из значимых 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 клинических проявлений, как склеродактилия, телеангиэктазии, сосудистые нарушения (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы), поражение

пищевода с наличием анти-U1РНП — это вполне объяснимо тем, что данные характерные для ССД признаки встречаются при всех формах болезни с высокой частотой. Также не обнаружено никаких взаимосвязей лабораторных показателей и капилляроскопических изменений с наличием или отсутствием анти-U1РНП при ССД.

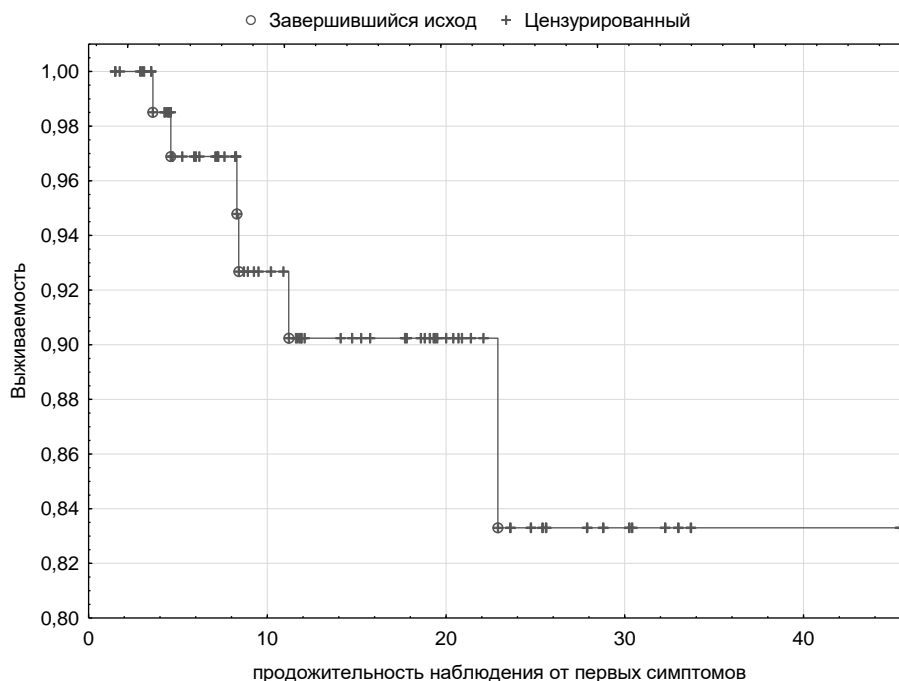
Известно, что повышение уровня анти-U1РНП встречается при других ИВРЗ, а наличие высоких титров анти-U1РНП считают одним из основных диагностических критериев СЗСТ. Поэтому больные основной исследуемой группы были протестированы на соответствие диагностическим критериям СЗСТ R. Kasukawa и соавт. [Kasukawa, 1987]. Эти критерии выбраны из четырех имеющихся как наиболее чувствительные, и по которым наличие высоких титров анти-U1РНП является обязательным для диагноза СЗСТ. Оказалось, что на момент включения в исследование 59 из 80 (74%) больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, одновременно можно было установить диагноз СЗСТ, т.е. эти больные соответствовали критериям двух разных ревматических болезней. Поскольку у части больных в последующем произошла сероконверсия по анти-U1РНП, число больных ССД, позитивных по анти-U1РНП и одновременно удовлетворяющих критериям СЗСТ, уменьшилось до 36 (из 58 прослеженных в динамике). Таким образом, у 22 больных ССД (38%) позитивность по анти-U1РНП была неустойчивой и не зависела от проводимого лечения. Согласно критериям СЗСТ наличие серологического маркера является обязательным, и в случаях нормализации показателя диагноз СЗСТ формально может быть снят, при этом пациенты продолжают удовлетворять критериям ССД.

В литературе имеются данные об иммуногенетических особенностях больных СЗСТ и ССД. Нами было проведено иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1\*01, \*04 и \*05 у 45 больных, позитивных по анти-U1РНП, и 45 больных, позитивных по анти-Sc170. Получены статистически значимые различия в распределении аллелей этого гена у больных ССД двух клинико-иммунологически различающихся групп. 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. У позитивных по анти-U1РНП больных наиболее частым (78% случаев) был вариант HLA-DRB1\*04.01, что статистически значимо отличалось по частоте встречаемости от группы сравнения (23,9%) и контрольной группы здоровых доноров (9,2%).

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

отметить, что на момент включения в исследования 80% больных имели инвалидность, в том числе 21% (15 больных) — I группу инвалидности.

Нами 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 (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Общая выживаемость по Каплану — Майеру больных ССД, позитивных по анти-U1РНП

Пятилетняя выживаемость составила 96,8%, десятилетняя выживаемость — 92,8%. Общая выживаемость по Каплану — Майеру (рисунок 5) составила 83,3%.

Таким образом, в данной работе выявлен ряд клинических отличий, иммунологических особенностей и предварительно показана генотипическая обособленность больных с гиперпродукцией анти-U1РНП, что позволяет обосновать особый фенотип ССД.

## 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-Scl-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, полимиозита, 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-Scl70, 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.

### **По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

#### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова* // Современная ревматология. — 2020. — № 1. — С. 49-56.

2. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова* // Научно-практическая ревматология. — 2019. — № 5. — С. 539-544.

3. Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева* // Современная ревматология. — 2017. — № 4. — С. 48-55.

4. Смешанное заболевание соединительной ткани / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева* // Современная ревматология. — 2019. — № 1. — С. 11-18.

5. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова, М.В. Черкасова, Р.Т. Алекперов* // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 1. — С. 48-54.

#### **Другие публикации**

6. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / *Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова* // Научно-практическая ревматология. Тезисы VII Съезда ревматологов России. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 139.

7. Спектр антиядерных аутоантител у больных системной склеродермией, позитивных по анти-U1RNP / *P.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova, L.A. Garzanova* // Современная ревматология. Тезисы Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et contra». — 2019. — Т. 13. — № 1S. — С. 38.

8. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии / *P.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova, L.A. Garzanova* // Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям: тезисы Всероссийского ревматологического форума молодых ученых, 7-9 июня 2019 г. / Под ред. Е.Г. Зоткина. — СПб.: Альта Астра, 2019. — С. 86.

9. Clinical and laboratory manifestations of RNP-positive patients with systemic sclerosis / *L.P. Ananyeva, R.U. Shayakhmetova, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova* // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2017. — Vol. 76. — P. 1287.

10. Frequency and clinical characteristics of patients with systemic sclerosis positive for antibodies to ribonucleoprotein / *R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova* // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. — 2018. — Vol. 3. — Suppl 1. — P. 200-201.

11. The comparison between patients with systemic sclerosis, positive for antibodies to ribonucleoprotein and classical subtypes of SSc / *R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova* // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2018. — Vol. 77. — P. 759.

12. The spectrum of antinuclear antibodies in patients with systemic sclerosis positive for anti-U1RNP / *R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova* // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2020. — Vol. 79. — Suppl. 1. — P. 1596.

ШАЯХМЕТОВА Рушана Ульфатовна

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ .2020.

Формат 60×90 1/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.