

Григорчук И.П., Сирош О.П.

АУТОАНТИТЕЛА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЯХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Аутоантитела (аутоАТ) к различным внутриклеточным антигенам (АГ) встречаются более чем у 80% пациентов с полимиозитом (ПМ) или дерматомиозитом (ДМ). Некоторые из них могут обнаруживаться при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), другие - исключительно при различных формах идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ).

Клинически значимые антитела (АТ) при ИВМ на основании их роли в диагностическом процессе подразделяются на 2 подгруппы: миозит-специфические АТ (МСА) и миозит-ассоциированные АТ (МАО). Специфичность МСА при ИВМ превышает 90%; их АГ-мишени – рибонуклеопротеины цитоплазмы или ядра – участвуют в ключевых для жизни клетки процессах, таких, как транскрипция генов, синтез белков, врожденный противовирусный иммунный ответ. Эти АТ тесно ассоциируются с конкретными вариантами патологии, различающимися клинической картиной и прогнозом [1]. МАО, напротив, встречаясь у половины пациентов с ИВМ, не являются болезнью специфическими, редко обнаруживаются вместе с МСА и чаще всего ассоциируются с перекрестными (overlap) синдромами, прежде всего при перекресте поли/дерматомиозита (ПДМ) с системным склерозом (СС) – ПДМ/СС, получившим название склеромиозит [2].

Миозит-специфические антитела и клинико-иммунологические варианты ИВМ

До недавнего времени к группе МСА относились:

- АТ к аминоксил-тРНК-синтетазам (anti-ARS)
- АТ к Mi-2 АГ (anti-Mi-2)
- АТ к частицам сигнального распознавания (anti-SRP).

В последнее десятилетие были открыты новые АГ, обнаружение АТ к которым значительно расширяют наши возможности в диагностике и классификации ИВМ. Среди них наиболее изученными являются anti-TIF1- γ , anti-NXP-2, anti-MDA5, anti-SAE, anti-HMGCR (табл.1).

Таблица 1 - Клинический профиль МСА

АутоАТ	Клинические ассоциации
anti-ARS	ПМ, антисинтетазный синдром
anti-Mi-2	«Классический» ДМ, легкие формы болезни
anti-SRP	Некротизирующие миопатии
anti-TIF1- γ	Тяжелый ДМ, опухоль-ассоциированный ДМ
anti-NXP-2	Тяжелый ДМ, опухоль-ассоциированный ДМ
anti-MDA5	Амиопатический ДМ, интерстициальное поражение легких, неблагоприятный прогноз
anti-SAE	ДМ, прогноз благоприятный
anti-HMGCR	Некротизирующие миопатии, статин-индуцированные миопатии

Anti-ARS

Аминоацил-тРНК-синтетазы (ARS) – ферменты цитоплазмы, катализирующие связывание аминокислот с тРНК в процессе синтеза белка. В качестве иммунологических мишеней выделено 8 тРНК, среди которых Jo-1, PL-7, PL-12 и др. В целом АТ к тРНК-синтетазам могут быть обнаружены у 25-35% пациентов с ИВМ. Чаще других встречаются anti-Jo-1 АТ – у 20-30% пациентов с ПМ и в 60-70% случаев при интерстициальных поражениях легких (ИПЛ). Anti-PL-7 и anti-PL-12 определяются менее чем у 5% пациентов с ПДМ, другие anti-ARS (anti-KS, -OJ, -EJ, -Zo, -Ha) – менее чем в 2% случаев [1].

Обнаружение anti-ARS характерно для одного из наиболее неблагоприятных вариантов течения ИВМ – так называемого «антисинтетазного синдрома». Эта патология включает, наряду с миозитом, артрит, синдром Рейно, поражение кожи ладоней и пальцев кистей по типу «руки механика», ИПЛ. Нередко характеризуется острым началом, выраженным конституциональным синдромом (лихорадкой, потерей массы тела). Прогноз при антисинтетазном синдроме определяет тяжесть поражения легких [3].

Anti-Mi-2

АГ Mi-2 в составе белкового комплекса принимает участие в регуляции экспрессии генов посредством модификации хроматина. Anti-Mi-2 встречаются у 10-30% пациентов с ИВМ, прежде всего при ДМ, и ассоциируются с такими характерными кожными проявлениями, как синдром или папулы Готтрона (Gottron), гелиотропная сыпь и эритема, а также с нетяжелым поражением легких и хорошей эффективностью лечения глюкокортикостероидами [4]. Также обнаружение anti-Mi-2 считают хорошим прогностическим признаком, поскольку эти АТ ассоциируются с низким риском паранеопластического миозита [5].

Anti-SRP

SRP представляет собой рибонуклеопротеины (RNP) цитоплазмы, участвующие в распознавании и транслокации белков через эндоплазматический ретикулум. Anti-SRP специфичны для ИВМ, обнаруживаются у 4-8% пациентов с ПМ [1]. Эти аутоАТ характерны для некротизирующих миопатий – недавно выделенной группы ИВМ с тяжелым, быстро прогрессирующим течением мышечного поражения, неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на стандартную терапию. Гистологически некротизирующие миопатии характеризуются сочетанием выраженного некроза миофибрилл с их регенерацией, скудными признаками воспаления [6].

Anti-TIF1-γ

Эти новые, открытые несколько лет назад АТ определяются у 20-30% взрослых пациентов с ДМ и при ювенильном ДМ. Мишенями для этих аутоАТ являются ядерные факторы транскрипции из семейства TIF1, прежде всего TIF1-γ. Эти аутоАТ с высокой достоверностью ассоциируются с агрессивным течением кожного поражения у взрослых и детей. Кроме того, у взрослых пациентов, особенно старше 50 лет, установлена взаимосвязь anti-TIF1-γ с опухоль-ассоциированным ДМ. Белки TIF1 избыточно экспрессируются клетками солидных опухолей – аденокарциномами. Высокие уровни anti-TIF1-γ достоверно повышают риск паранеопластического ДМ у взрослых, тогда как отсутствие этих аутоАТ может быть одним из оснований для исключения злокачественной опухоли из-за их очень высокого отрицательного прогностического значения [7].

Anti-NXP-2

NXP-2 – ядерный белок, участвующий в регуляции p53-индуцированного апоптоза в ответ на онкогенные стимулы. АТ к этому белку определяются у 25% пациентов с ДМ у взрослых и детей и редко встречаются при ПМ. Течение ДМ, ассоциированного с этими аутоАТ, характеризуется тяжелым кожным поражением, включая кальциноз и формирование контрактур. Также у пациентов с ДМ взрослых, особенно у мужчин, была выявлена ассоциация с опухоль-ассоциированным ДМ [8].

Anti-SAE

Этот вариант аутоАТ встречается у 8% пациентов с ДМ, который характеризуется тяжелыми кожными изменениями, дисфагией, системными проявлениями, но относительно благоприятным прогнозом [9].

Anti-HMGCR

HMGCR – ключевой фермент синтеза холестерина; с ингибированием этого энзима связан эффект статинов. АутоАТ к HMGCR встречаются у 3-8%

пациентов с ИВМ и рассматриваются как серологический маркер иммунных некротизирующих миопатий, часто, но не исключительно, индуцированных статинами [10].

Миозит-ассоциированные АТ и перекрестные синдромы

Основные варианты МАА – это anti-SSA/Ro, anti-PM-Scl, anti-Ku и anti-U1 RNP АТ. Чаще всего эти аутоАТ определяются в тех случаях, когда ПДМ является одним из синдромов при других СЗСТ, но могут обнаруживать и у пациентов без перекрестных синдромов. Из overlap-синдромов с участием ИВМ чаще других встречается склеромиозит – перекрест ПДМ с СС.

Anti-SSA/Ro АТ

Anti-SSA/Ro АТ, преимущественно в виде anti-Ro52, представляют собой наиболее часто встречающийся вариант МАА при ИВМ: они определяются у трети пациентов. Anti-Ro52 нередко встречаются в сочетании с антисинтеазными АТ и другими МАА [11]. Так, anti-Ro52 могут иметь прогностическое значение у anti-Jo-1-позитивных пациентов, поскольку это сочетание аутоАТ ассоциируется с высоким риском развития тяжелого поражения легких, миозита, артрита и злокачественных опухолей по сравнению с anti-Jo-1-негативными пациентами с наличием anti-Ro52 [12]. Комбинация anti-SSA/Ro и anti-SSB/La АТ характерна для перекреста ПДМ с первичным синдромом Шегрена [13].

АТ к PM-Scl

АТ к PM-Scl могут определяться у пациентов с ПМ, ДМ и СС. Однако если при ПМ частота их обнаружения составляет 8%, при ДМ – 11%, при СС – 2%, то у пациентов со склеромиозитом они встречаются с частотой 31%. С другой стороны, склеромиозит диагностируют у 59% пациентов с наличием anti-PM-Scl [14]. Кроме миозита при anti-PM-Scl-позитивности пациенты характеризуются развитием таких синдромов, как артрит, поражение кожи, синдром Рейно, ИПЛ, изменениями кожи и пальцев кистей по типу «руки механика».

Патология мышц у этих пациентов может протекать субклинически, а прогноз, часто неблагоприятный, определяется поражением легких [15].

Anti-Ku AT

Anti-Ku AT направлены против гетеродимерного комплекса, который связывается со свободными участками ДНК. Ku-комплекс играет ключевую роль в репарации ДНК и вовлечен в регуляцию многих внутриклеточных процессов (защита теломер, регуляция транскрипции генов и др.) Впервые anti-Ku AT были описаны у 9 пациентов, у 6 из которых был диагностирован перекрестный синдром ПМ/СС. В дальнейшем они были выявлены при самых различных системных аутоиммунных заболеваниях, в первую очередь при СКВ, СС, смешанном заболевании соединительной ткани. Несмотря на то, что специфические клинические синдромы, ассоциированные с anti-Ku AT, не определены, в клинических исследованиях отмечают их взаимосвязь с синдромом Рейно, с поражением суставов и мышц. В случаях ИВМ anti-Ku AT описаны при перекрестных синдромах ПДМ с самыми различными СЗСТ [16].

Anti-U1 RNP AT

Anti-U1 RNP AT достоверно чаще встречаются при перекресте ПДМ с системной красной волчанкой (СКВ), чем при СКВ, и нередко в случае перекреста - ПДМ/СКВ - ассоциируются с anti-Jo-1 AT. У пациентов с ПДМ/СКВ преобладают такие клинические синдромы, как миозит, эрозивный артрит, алопеция, ИПЛ, язвы слизистой полости рта, тогда как патология почек, характерная для течения СКВ, встречается редко [17].

Таким образом, МСА являются важными серологическими маркерами ПДМ и ассоциируются с конкретными формами ИВМ. Определение этих ауто-AT на ранних этапах течения ИВМ может быть полезным в прогнозировании течения заболеваний и ответа пациентов на лечение.

Литература

1. Ghirardello A., Bassi N., Palma L. et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:335-345.
2. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S. et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;3:363-373.
3. Mahler M., Miller F.W., Fritzler M.J. Idiopathic inflammatory myopathies and anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014;13:367-371.
4. Ghirardello A., Zampieri S., Iaccarino L. et al. Anti-Mi-2 autoantibodies. *Autoimmunity* 2005;38:79-83.
5. Iaccarino L., Ghirardello A., Bettio S. et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-127.
6. Hengstman G.J., ter Laak H.J., Vree Egberts W.T. et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-1638.
7. Trallero-Araguas E., Rodrigo-Pendas J.A., Selva-O'Challagan A. et al. Usefulness of anti-p155 antibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis. A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64:523-532.
8. Ceribelli A., Fredi M., Taraborelli M. et al. Anti-MJ/NZP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R97.
9. Tarricone E., Ghirardello A., Rampudda M. et al. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods* 2012;384:128-134.
10. Mohassel P., Mammen A.L. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013;48:477-483.
11. Troyanov Y., Targoff I.N., Tremblay J.L. et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-249.
12. Marie I., Hatron P.Y., Dominique S. et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo-1-positive patients with anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:890-899.
13. Vancsa A., Gergely L., Ponyi A. et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Jt Bone Spine* 2010;77:125-130.
14. Mahler M., Raijmakers R. Novel aspects of antibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetics and diagnostic insights. *Autoimmun Rev* 2007;6:432-437.
15. Lega J.C., Cottin V., Fabien N et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol* 2010;37:1000-1009.
16. Rigolet A., Musset L., Dubourg O. et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies. A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine* 2012;91:95-102.
17. Dayl N.A., Isenberg D.A. SLE/myositis overlap: are the manifestations of SLE different in overlap disease? *Lupus* 2002;11:293-298.