

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ

*Алексеева В.Г.<sup>1</sup>, Кузнецова Н.Б.<sup>2</sup>, Павлинская А.В.<sup>1</sup>, Хидченко С.В.<sup>1</sup>, Сиденко В.М.<sup>1</sup>, Еленская С.П.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ГУО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

*г. Минск, Республика Беларусь,*

*<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последилового образования», г. Минск,*

*Республика Беларусь*

Системный склероз (СС) (прогрессирующий системный склероз, М34.0 по МКБ-10) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудов по типу облитерирующего эндартериолита (Гусева Н.Г., 1993; Seibold J.R., 1993), со сложным иммунопатогенезом и, как следствие, клинической полиморфностью. Выделяют ряд клинических форм (субтипов) системного склероза:

- диффузная, с распространенным поражением кожи и внутренних органов;
- лимитированная, с поражением кожи дистальных отделов конечностей и лица;
- ювенильная, которая встречается в возрасте до 16 лет;
- перекрестная (перекрестный синдром: сочетание с ревматоидным артритом (РА), поли/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), системной красной волчанкой (СКВ), и другими аутоиммунными заболеваниями.
- СС без поражения кожи, очень редкая форма, встречается в 1-2% случаев.

Различные клинические формы СС различаются по частоте и выраженности проявлений, скорости прогрессирования поражения внутренних органов. Плохой прогноз имеет диффузная форма, возможности ее лечения весьма ограничены. Особенно проблематична терапия в развернутую стадию с развитием необратимого фиброза (Гусева Н.Г., 2004).

Современные представления о патогенезе СС основываются на важной роли первичных нарушений регуляции иммунитета на фоне которых развивается поражение сосудов микроциркуляторного русла и усиливаются процессы фиброобразования, связанные с действием различных ростовых факторов и цитокинов (Varga J., 2007; Hunzelmann N., 2010; Cipriani P., 2011).

**Характерная черта СС** - циркуляция большого спектра аутоантител (аутоАТ) (Cepeda EJ, 2004; Steen VD.;2005; Chizzolini C, 2011). В циркуляции присутствуют аутоАТ к компонентам ядра, цитоплазмы и поверхностным клеточным антигенам. Выделяют специфичные, характерные преимущественно именно для СС и неспецифичные.

Все специфичные для СС аутоАТ являются антинуклеарными (антиядерными) антителами (АНА). Это неоднородная группа иммуноглобулинов, обладающих аффинностью к различным компонентам ядра клетки. Частота выявления АНА при СС составляет 90–95% (MahlerM.,2014). Их роль в патогенезе болезни остается невыясненной. Следует отметить что, кроме специфичных АНА, в циркуляции у половины больных ССД присутствуют и другие антинуклеарные аутоАТ, в том числе встречающиеся при различных РЗ.

Наиболее изучены семь аутоАТ, ассоциированных с СС. У 85–95% пациентов СС имеют в крови одно из аутоАТ этого ряда (MedsgerTAJr. 2001). К ним относят антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе I (АТА) и АНА – к рибонуклеопротеазе III (АРНКП), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоАТ к рибонуклеопротеинам (РНП): U1РНП и U3РН.

Диагностическая специфичность их по сравнению со здоровыми лицами и больными РЗ высока и составляет 90–99%. Каждое из аутоантител в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенной клинической картиной, характером течения, прогнозом и имеет четкие генетические ассоциации. Показана четкая ассоциация между типом аутоантител, характером органических осложнений и выживаемостью. К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что специфичные для СС аутоАТ относятся к предикторам течения болезни и исхода. АутоАТ являются более строгими предикторами исхода и выраженности висцеритов, чем выраженность кожного поражения. Остается неясным, насколько клинические различия между подгруппами отражают патогенетические различия иммунной дисрегуляции.

Следует подчеркнуть, что специфичные для СС аутоантитела появляются на самом раннем этапе заболевания, до того как клиническая картина болезни станет развернутой.

#### ***Антицентромерные антитела (АЦА).***

В среднем частота выявления АЦА у больных СС составляет 16–39% и варьирует в разных этнических группах.

Характерен дебют заболевания синдрома Рейно. Первым Рейно симптомом часто бывает отек кистей. Впоследствии формируется лимитированная форма болезни с ограниченным поражением кожи кистей, стоп и лица. Практически не развиваются склеродермический почечный криз (СПК) или интерстициальное поражение легких (ИПЛ), поэтому АЦА рассматриваются как «протективные» для прогрессирующего легочного фиброза и острой склеродермической почки.

#### ***Антитопоизомеразные аутоантитела (АТА).***

В среднем частота выявления антител составляет 10–40% и зависит от географического региона и расы. Развитие и прогрессирование ИПЛ характерно практически для всех АТА-позитивных больных ССД, при этом более высокий уровень этих аутоАТ ассоциируется с более тяжелым течением болезни. АТА позитивно коррелируют с кожным симптомом и считаются предиктором плохого прогноза при ИПЛ: пациенты с выраженным прогрессирующим легочным фиброзом погибают в среднем через 10 лет от начала процесса в легких.

#### ***Антитела к РНК-полимеразе III (АРНКП III).***

АРНКП III высокоспецифичны для СС – 98–100%. Частота выявления АРНКП колеблется в широких пределах и в среднем составляет 4–6%. Этот тип аутоАТ ассоциируется с дебютом в пожилом возрасте, диффузной формой болезни, при которой позитивность по АРНКП III достигает 70–100%, быстро прогрессирующим течением и чаще встречается у мужчин. АРНКП III являются предиктором острого СПК,

который развивается в течение 1 года от начала поражения кожи у 26–43% больных. Клиническая картина СС у носителей АРНКП III отличается быстрым прогрессированием тяжелого упорного кожного синдрома с формированием контрактур, однако выраженное поражение паренхимы легких развивается нечасто. Определение антител к РНК-протеиназе III имеет большое значение в связи с важностью выделения особого подтипа СС, потенциально имеющего плохой прогноз в связи с повышенной частотой развития онкологических заболеваний.

Антитела к Th/To встречаются всего у 2–5% больных СС, но высоко специфичны для СС (до 99%) и ассоциируются с HLA-DRB1\*11. Чаше встречаются у европеоидов и в 80% случаев ассоциируются с лимитированной формой болезни. В отличие от больных с лимитированной формой, позитивных по АЦА, носители антител к Th/To имеют более короткий интервал между началом синдрома Рейно и развитием отека кистей, но развитие дигитальных язв или гангрены не характерно. В то же время у пациентов с этими аутоАТ могут довольно рано развиваться все тяжелые поражения внутренних органов, характерные для болезни: ЛАГ, ИПЛ или СПК, поэтому прогноз у них хуже, чем у больных с лимитированной формой без аутоАТ к Th/To.

#### **Антитела к UI РНП.**

Присутствие антител к UI РНП ассоциируется с чертами СКВ, РА, миозита, и больные удовлетворяют критериям смешанного заболевания соединительной ткани. Заболевание начинается в более молодом возрасте, часто подостро, с признаками воспалительной артропатии и миопатии. Синдром Рейно и отек кистей возникают на ранней стадии болезни. Со временем болезнь эволюционирует в типичную СС, преимущественно лимитированную форму. Поражение внутренних органов менее характерно, чем для других субтипов СС, однако поражение легких – как ЛАГ, так и ИПЛ – может иметь тяжелое течение. Основная причина смерти больных – ЛАГ.

#### **Антитела к UЗРНП (анти-UЗРНП).**

У больных СС встречаются в 4–10% случаев. Анти-UЗРНП ассоциируются с диффузной формой болезни и периферической васкулопатией, включая дигитальную гангрену, а также с поражением мышц. Около 25–33% больных с этими аутоАТ имеют проксимальную мышечную слабость в сочетании как минимум с одним из нижеперечисленных признаков: повышение уровня креатининфосфокиназы, миопатические изменения на электромиограмме и в биоптатах мышц. У больных с анти-UЗРНП часто развиваются все характерные для ССД висцериты, включая поражение почек и желудочно-кишечного тракта с псевдообструкцией и мальабсорбцией, а также ЛАГ.

### **Антитела к PM/ScL.**

(около 2% больных) редко обнаруживаются у некавказоидов. Позитивные больные часто имеют в клинической картине воспалительную миопатию на фоне классических проявлений синдрома Рейно и поражения кожи, типичного для лимитированной формы ССД. Около 1/4 больных ССД и миозитом позитивны по этим аутоАТ. Миозит обычно протекает относительно мягко, хорошо отвечая на терапию средними дозами глюкокортикоидов. Тяжелое поражение внутренних органов не характерно, поэтому прогноз благоприятный.

Известно также, что небольшая часть больных (6–10%) СС могут быть негативными по аутоАТ. Нужно иметь в виду, что «серонегативность» применительно к СС является условной и напрямую зависит от методологического определения антител.

Таким образом, специфические для системного склероза (СС) аутоАТ, сопряженные клиникой заболевания и являются серологическими маркерами определенных клинических субтипов. Они начинают определяться на ранних этапах болезни до формирования развернутой клинической картины. Значение для клинической практики «склеродермических» аутоАТ также определяется возможностью использования их в качестве предикторов течения и исхода системного склероза.

Раннее выявление данных аутоАТ имеет важное практическое значение, так как позволяет установить диагноз до развития тотального фиброза с поражением жизненно важных внутренних органов и определить адекватную терапевтическую тактику. Внедрение методик определения специфических для СС аутоАТ в рутинную клиническую практику является необходимым компонентом диагностического «арсенала» ревматолога.