

DOI: 10.34921/amj.2021.4.028

Şamqunova B.A.¹, Kasımova Ye.B.², Bəylərov R.O.³, Zaklyakova L.V.⁴

ANTİSİNTETAZA SİNDROMU

¹Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Hospital terapiya kafedrası, Astraxan, Rusiya; ²Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Fəkiültə terapiyası kafedrası, Astraxan, Rusiya; ³Azərbaycan Tibb Universitetinin Terapevtik və pediatrik propedeutika kafedrası, Bakı, Azərbaycan; ⁴Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Fəkiültə terapiyası və peşə xəstəlikləri ilə birləşdirilmiş diplomdansonrakı təhsil kafedrası, Astraxan, Rusiya

Xülasə. Klinik müəhazirə xarakteri daşıyan bu məqalədə antisintetaza sindromuna dair müasir ədəbiyyat məlumatlarının xülasəsi əks etdirilmişdir.

Antisintetaza sindromu özündə iltihab xarakterli miopatiya, artrit, interstisial ağciyər xəstəliyi, qızdırma, Reyn sindromu və "mexanik əli" əlamətlərini birləşdirən nadir autoimmün xəstəlikdir. Bu patologiya orqanizmdə antosintetaza antitellərinin yaranması ilə əlaqədar olub, əzələlərin və ağciyərlərin zədələnmələri ilə təzahür edir; xəstəliyin ağırılıq dərəcəsi antisintetazaların əmələgəlmə sürəti ilə əlaqədardır. Məqalədə bu patologiyanın epidemiologiyası, patogenezi, klinik əlamətləri və müalicəsi haqqında ən yeni məlumatlar əks etdirilmişdir.

Açar sözlər: antisintetaza sindromu, antisintetaza anticisimcikləri, miozit, ağciyərin interstisial xəstəliyi

Ключевые слова: антисинтетазный синдром, антисинтетазные антитела, миоцит, интерстициальное заболевание легких

Key words: antisynthetase syndrome, antisynthetase antibodies, myositis, interstitial lung disease

Şamqunova B.A.¹, Касымова Е.Б.², Бегляров Р.О.³, Заклякова Л.В.⁴

ANTİSİNTETAZNIY SİNDROM

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия; ²Кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия; ³Кафедра терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан; ⁴Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Антисинтетазный синдром – это редкое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с воспалительной миопатией, артритом, интерстициальным заболеванием легких, лихорадкой, феноменом Рейно и рукой механика. Антисинтетазный синдром связан с выработкой антисинтетазных антител, которые участвуют в патогенезе мышечного и легочного повреждения; их наличие коррелирует с активностью заболевания. В обзорной статье представлены новейшие данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях и лечении этого редкого ревматического заболевания.

Антисинтетазный синдром (АСС) определяется как подтип идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ). Частое поражение легких, артрит, необычная картина гистологии мышечной ткани, лихорадка, типичные кожные проявления и феномен Рейно создают уникальный спектр, в котором аминоксил-тРНК-синтазы являются одновременно диагностическим признаком и «спусковым крючком» патологического процесса.

Эпидемиология. Хотя первые случаи АСС были описаны более 30 лет назад [1], распрост-

раненность и патогенез АСС до сих пор полностью не изучены. По данным Orphanet, глобальная распространенность АСС оценивается в 1-9 случаев на 100 000 населения [2], однако точных данных о заболеваемости нет. Антитела к антисинтетазам выявляются у 11,1-39,19% пациентов с ИВМ. Согласно реестру EuroMyositis, АСС встречается реже, чем ДМ (дерматомиозит) и РМ (полимиозит), но чаще, чем спорадический миозит с тельцами включения и иммуноопосредованная некротическая миопатия. Как и другие подтипы ИВМ, кроме спорадического миозита с

тельцами включения, АСС чаще поражает женщин (соотношение женщин и мужчин оценивается примерно в 7:3). Средний возраст пациентов в дебюте заболевания составляет 15-48 лет.

Патогенез. Антисинтетазные антитела направлены против цитоплазматических аминоксил-тРНК синтаз, которые катализируют АТФ-зависимую реакцию присоединения одной аминокислоты к ее специфической тРНК и обеспечивают синтез определенного белка. Антитела были обнаружены против 8 из 20 аминокислот, включая анти-Jo-1 (гистидил-тРНК синтаза), анти-PL-7 (треонил), анти-PL-12 (аланил), анти-EJ (глицил), анти-OJ (изолейцил), анти-KS (аспарагинил), анти-Zo (фенилаланил) и анти-Ha (тирозил) [3]. Антисинтетазные антитела можно найти примерно у 30% пациентов с ИВМ, причем анти-Jo-1 является наиболее распространенным типом. Анти-Jo-1 специфичность выявляется примерно у 20-30% пациентов с миозитом, в то время как каждый из остальных антисинтез встречается не более чем у 5% пациентов [11]. Антисинтетазные антитела обычно считаются взаимоисключающими [10], но были описаны случаи одновременного их обнаружения. Антитела против Ro (включая Ro52) считаются наиболее распространенным типом ассоциированных антител у пациентов с АСС: они встречаются в 30-65% случаев [4]. Помимо своей основной функции, аминоксил-тРНК синтазы играют важную роль в различных иммунных процессах. В качестве внеклеточных сигналов аминоксил-тРНК-синтазы способны воздействовать на разнообразные иммунные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, а также раковые клетки [5]. Эти ферменты участвуют в активации иммунной системы как антигены, выполняют хемоаттрактивные и сходные с цитокинами роли. Запуская врожденные и адаптивные пути, они вызывают иммунную толерантность, разрушение или повреждение тканей [6]. Антитела против аминоксил-тРНК обычно обнаруживаются в сыворотке крови, однако присутствие анти-Jo-1 недавно было обнаружено также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [7], что подтверждает гипотезу о том, что респираторный тракт является местом, где начинается расщепление аминоксил-тРНК, ведущее к активации Т-клеток, которые приобретают провоспалительный фенотип с последующей стимуляцией В-клеток для созревания и продукции анти-Jo-1. Поскольку высвобождение гранзима В может быть вызвано факторами окружающей среды. Гипотеза о факторах окружающей среды, запускающих иммунную дисрегуляцию, кажется многообещающей.

Воздействие различных ингаляционных антигенов (плесень, перо птицы и т.д.) может вызвать аутоиммунный каскад, ведущий к АСС. По сравнению с пациентами с другими подтипами

ИВМ, пациенты с АСС статистически чаще подвергались воздействию пыли или газов. В большой международной когорте курение табака было связано с повышенным риском образования анти-Jo-1 у генетически предрасположенных пациентов с ИВМ [8]. Кроме того, была обнаружена положительная ассоциация инфекций дыхательных путей с последующим риском развития ИВМ [9]. По сравнению со здоровым контролем в легких пациентов с АСС было обнаружено исключительно высокое количество НК-клеток. Более того, у пациентов с АСС наблюдались более высокие проценты НК-клеток, экспрессирующих гранзим А и гранзим В [10]. Было также высказано предположение, что нетоз играет важную роль в патогенезе ИВМ и ИВМ-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких. Показано, что деграция нейтрофильных внеклеточных ловушек и активность ДНКазы I нарушены, особенно у лиц с ИЗЛ. Сообщается, что пациенты с антителами против Jo1 имеют исключительно низкую активность ДНКазы I [11]. Повышенная сигнатура гена нейтрофилов в скелетных мышцах при ДМ коррелирует с маркерами повреждения миоцитов и усилением продукции IFN I и II типов. Было обнаружено, что уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек значительно выше у пациентов с антителами против MDA5 и против TIF1, но не у пациентов с положительной реакцией на Jo-1 [12]. Необходимо дальнейшие исследования, чтобы оценить значимость дисрегуляции нейтрофилов при АСС. Было обнаружено, что продукция антител против Jo-1 ассоциирована с полиморфизмами HLA-B*08/01 и HLA-DRB1*03/01. Ассоциации между определенными положениями аминокислот и подтипами антисинтез были идентифицированы как потенциально даже более сильные, чем классические ассоциации HLA [13]. Было обнаружено, что варианты риска, наблюдаемые у пациентов с ИВМ, аналогичны таковым, выявленным при других аутоиммунных заболеваниях.

Диагностика. В последние годы были предложены диагностические критерии ИВМ и его подтипы. Критерии Соломона и критерии Коннора для АСС приведены в таблице I вместе с критериями EULAR / ACR [14, 15].

Антисинтетазный синдром отличается от других ИВМ своими уникальными особенностями. Исследования показывают, что ни один из предложенных до сих пор критериев полностью не удовлетворяют диагнозу АСС. Поскольку спектр антисинтетазного синдрома неоднороден и не обязательно должны присутствовать все типичные симптомы, постановка правильного диагноза в дебюте заболевания может быть сложной задачей. У пациентов с антисинтетазными антителами часто диагностируются недифференцированные заболевания соединительной ткани, идиопатические интерстициальные пневмонии с ауто-

иммунными проявлениями или другие заболевания [16]. Из-за многочисленных диагностических проблем окончательная диагностика часто запаздывает. У пациентов с антителами против Jo-1 была описана средняя задержка диагностики в шесть месяцев. Считается, что у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12 период запаздывания диагностики еще больше [17].

Клинические симптомы АСС. АСС характеризуется сочетанием таких симптомов, как миозит, артрит, интерстициальное заболевание легких, феномен Рейно, рука механика и лихорадка. Некоторые из симптомов могут быть ассоциированы с определенным типом антисинтетаз, однако чаще клинические проявления АСС универсальны. По данным Евромиеозитного регистра, пациенты с АСС чаще всего страдают миозитом и интерстициальным заболеванием легких (90% и 71% соответственно), тогда как другие симптомы встречаются реже. Примечательно, что клинические проявления могут со временем меняться, поскольку симптомы появляются постепенно и последовательно. В дебюте заболевания у пациентов с антителами против Jo-1 обычно наблюдается изолированный артрит, у пациентов с антителами против OJ единственным наблюдаемым симптомом является миозит, а изолированные ИЗЛ ассоциированы с анти-OJ, PL-7, анти-

PL-12, анти-EJ. Следует отметить, что когорты значительно различаются по количеству пациентов и критериям отбора, что может привести к необъективным выводам. Нельзя исключить, что частота появления симптомов, особенно в подгруппах пациентов с менее распространенными аутоантителами, может быть высокой из-за ограниченного числа описанных случаев. Спектр поражения мышц при АСС варьируется от изолированного повышения концентрации мышечных ферментов в сыворотке до тяжелой слабости и нарушения подвижности. Мышечная слабость наблюдалась у 41,3-100% пациентов с АСС, из них 30,4-88,9% страдали миалгией. Примечательно, что в наиболее многочисленных когортах отмечена высокая частота мышечных симптомов. И миалгия, и мышечная слабость чаще возникают у анти-Jo-1-позитивных пациентов, чем у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12 [18]. По сравнению с пациентами с другими видами антисинтетаз, анти-OJ-позитивные пациенты могут подвергаться риску развития тяжелого миозита с мышечной слабостью и атрофией. Как правило, пациенты с АСС испытывают слабость в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, примерно у каждого третьего пациента наблюдается слабость мышц шеи и мышечная атрофия. Гипомиопатическое или амиопатическое

вода с последующей дисфагией наблюдалось у трети пациентов. Описана также изолированная миалгия без мышечной слабости. МРТ мышц бедра выявило аномалии у 65% пациентов с АСС. Отек мышц наблюдался преимущественно в переднем отделе, в то время как поражения указывали на повреждение мышц и замещение жировой ткани в основном в заднем отделе. Уменьшение мышечного объема подтверждено у 14% пациентов с АСС. В большинстве случаев мышечные поражения были симметричными. Перифасцикулярный некроз и макрофагоцитоз - наиболее характерные признаки при биопсии мышц. Перимизий инфильтрирован макрофагами и лимфоцитами CD8, выражена здесь выражена активность щелочной фосфатазы [19]. В отличие от полимиозита и миозита с тельцами включения инфильтратов в эндомизии не наблюдается. Повышенная экспрессия продуктов главного комплекса гистосовместимости человека I и II классов фиксируется в цитоплазме и на саркомере миофибрилл, преимущественно в околочувствительной области накапливают комплексы C5b-9 на саркомере или внутри саркоплазмы [19]. Диффузные некротические и регенерирующие миофибриллы наблюдаются реже, но могут быть связаны с анти-OJ антителами, поскольку исследование на основе биопсии выявили более высокую распространенность диффузного некроза миофибрилл у анти-OJ-позитивных пациентов с по сравнению с анти-OJ-негативными. Наличие включений миоядерных актиновых филаментов отличает АСС от других подтипов ИВМ со специфичностью 93,3% и чувствительностью 80,1%. Агрегация миоядерного актина может быть следствием нарушения образования и целочного перемещения актиновых филаментов [19].

Поражение легких при АСС. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) наблюдается у 50-100% пациентов с АСС. У пациентов с АСС со всеми подтипами антисинтетаз, включенных в два самых многочисленных многоцентровых регистра, распространенность ИЗЛ составила 71-81,4%. По данным базы AENEAS, ИЗЛ является наиболее частым дебютным проявлением у пациентов с антителами к PL-7, PL-12 и EJ. В целом ИЗЛ более распространена у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12, по сравнению с другими подтипами антисинтетаз [20]. Наиболее частым клиническим проявлением ИЗЛ является одышка при физической нагрузке. Однако примерно у каждого пятого пациента наблюдается бессимптомное течение ИЗЛ, которое, по-видимому, более распространено в случаях анти-Jo-1 позитивности. Более того, у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12, ИЗЛ обычно более тяжелая с более низким значениями ФЖЕЛ и DL_{CO} и более выраженным фиброзом по сравнению с анти-Jo-1-

положительными пациентами. Напротив, ФЖЕЛ и DL_{CO} были выше у АЦЦП-позитивных пациентов с АСС [21]. Было обнаружено, что африканская раса является независимым фактором риска тяжелой формы ИЗЛ при АСС. По сравнению с белой расой, у чернокожих пациентов были статистически более низкие показатели ФЖЕЛ и DL_{CO}. Миозит также может способствовать ослаблению дыхательной мускулатуры. Нарушение респираторной функции из-за слабости скелетных мышц чаще наблюдается у пациентов с положительной реакцией на Jo-1. Примечательно, что ИЗЛ может возникать у пациентов без признаков миопатии [22], что способствует поздней диагностике. Случаи острого респираторного дистресс-синдрома нередки даже при начальном проявлении АСС [23,24]. Острое начало ИЗЛ наблюдалось у 74,1% пациентов с анти-EJ и не более чем у половины пациентов с другими антисинтетазами, однако различия между группами не достигли статистической значимости. Быстрое прогрессирование ИЗЛ было статистически более частым в группе анти-PL-7-позитивных пациентов, чем у анти-PL-7-негативных. У пациентов с быстро прогрессирующим ИЗЛ чаще наблюдался нейтрофилез в бронхоальвеолярной жидкости, тогда как для пациентов с анти-Jo-1 характерен лимфоцитоз. Пептиды нейтрофилов человека в бронхоальвеолярной жидкости коррелировали с процентом ретикулярных помутнений и, как предполагалось, соответствовали активности АСС [25].

Неспещифическая интерстициальная пневмония с помощью компьютерной томографии (КТ) и гистологического обследования выявляется у 39-72,5% пациентов с АСС, организуемая пневмония - у 14,6-43%, обычная интерстициальная пневмония обнаруживается у 9,76% пациентов с АСС [26]. Двусторонние помутнения по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений преобладают у пациентов с АСС. Обычно поражения располагаются в периферических или базальных областях. «Сотовое легкое» наблюдается редко [26]. При первичном обращении пациенты с антителами против PL-12 демонстрировали более интенсивную ретикуляцию и тракционные бронхоэктазы по сравнению с пациентами, принявшими анти-Jo-1, однако при последующем наблюдении различий не наблюдалось [23]. Паттерн «обычной интерстициальной пневмонии», DL_{CO} <45% на момент постановки диагноза, вовлечение дыхательных мышц, ИЗЛ без миозита и пожилой возраст связаны с худшим прогнозом АСС-ассоциированного ИЗЛ [27]. Также показано, что легочная гипертензия значительно ухудшает прогноз [28].

Артрит. Артрит и артралгия являются общими признаками АСС, распространенность которых варьирует от 20 до 88% в разных группах пациентов [29]. Согласно данным группы

Таблица 1. Классификационный критерии АСС и ИВМ

Критерии	Критерии Соломона	Критерия Коннора	Критерии EULAR/ACR
Иммунологические	Любая антисинтетаз	Любая антисинтетаз	Анти-Jo-1
Клинические	Большой критерии: ИЗЛ ПМ/ДМ по Питеру и Бохану Малые критерии: Артрит Феномен Рейно Рука механика	ИЗЛ ПМ/ДМ по Питеру и Бохану Артрит Феномен Рейно Рука механика Персистирующая, необъяснимая лихорадка	- Симметричная проксимальная слабость верхних и нижних конечности - Проксимальные мышцы ног слабее дистальных - Сгибатели шеи слабее разгибателей - Дисфагия/ нарушения моторики пищевода - Поражение кожи (гелиотропная сыпь, папулы Готтрона, знак Готтрона) - Возраст начала заболевания
Дополнительные обследования	Нет	Нет	Типичные гистологическая картина при биопсии мышц, повышенные концентрации ферментов скелетных мускулатуры
Критерии для подтверждения диагноза	Антисинтетаз + 2 больших критерия или антисинтетаз + по крайней мере 1 большой критерий или 2 малых критерия	Антисинтетаз + по крайней мере 1 клинический критерий	Определенная ИВМ: счет не менее 7,5 (8,7 с биопсией мышц) Вероятный ИВМ: счет не менее 5,5 (6,7 с биопсией мышц)

начало заболевания менее типично для пациен-

тов с антисинтетазами. Вовлечение мышц пище-

AENEAS, артрит чаще встречается у пациентов с анти-Jo-1. У 24% пациентов с антителами против Jo-1 изолированный артрит был начальным симптомом заболевания [30, 31]. Воспаление суставов при ACC обычно проявляется в виде симметричного полиартрита, поражающего преимущественно проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые или лучезапястные суставы. Реже поражаются крупные суставы, а также дистальные межфаланговые суставы или суставы стоп [32]. У небольшого количества пациентов наблюдается олигоартикулярный или асимметричный артрит. Олигоартрит чаще обнаруживается у анти-OJ-позитивных пациентов. У части пациентов возможно развитие синовита, около-суставных кальцификатов или изолированной артралгии [32,33]. Распространенность антител к ЦЦП у пациентов с ACC с артритом колеблется от 5% до 13,5%, тогда как РФ можно обнаружить у 31,5% пациентов [34,35]. Пациенты с антителами против ЦЦП подвержены риску развития тяжелого артрита. Течение артрита может отличаться в зависимости от времени появления. Исследователи предполагают, что если артрит является дебютным проявлением, он обычно развивается по типу ревматоидного артрита с симметричным и полиартикулярным поражением, наличием ревматоидного фактора и признаками эрозии при рентгенографии, в то время как поздний артрит скорее напоминает артрит при заболевании соединительной ткани. У некоторых пациентов неверно диагностируется ревматоидный артрит или другие заболевания соединительной ткани, особенно в случаях изолированного артрита. 60% пациентов с артралгией получали хотя бы один базисный противовоспалительный препарат от серонегативного артрита до постановки окончательного диагноза ACC. У пациентов с изолированным артритом средняя задержка постановки диагноза исключительно высока, достигающая двух лет.

Феномен Рейно, лихорадка и кожные симптомы. Распространенность феномена Рейно при ACC составляет 8,7%-65%. Показано, что феномен Рейно является начальным симптомом ACC у 17% пациентов с антителами против Jo-1. Сообщалось, что феномен Рейно чаще встречается у пациентов с полиартритом по сравнению с пациентами с миозитом и/или ИЛЗ. В когорте антисинтеаз-положительных пациентов подгруппа с антителами против PL-12 наиболее часто страдала от феномена Рейно. Капилляроскопия ногтевого ложа – это неинвазивный метод, позволяющий выявлять микроваскулярные поражения при первичном и вторичном феномене Рейно. Аномалии капилляроскопии ногтевого ложа в виде гигантских капилляров, бессосудистых областей, микрокровоизлияний или разветвлений наблюдались у 62,1% пациентов с ACC. Бессосудистые области, наблюдаемые в 17,9%, были

связаны с феноменом Рейно, миозитом, анти-SSA и анти-Jo-1 антителами. Лихорадка встречается у 25,5-60,9% пациентов с ACC. Лихорадка при ACC чаще ассоциирована с анти-PL-12.

«Рука механика», гиперкератоз с типичной локализацией сыпи на ладонной и боковых сторонах кистей и пальцев, является одним из отличительных признаков ACC. Однако отличить «руку механика» от других кожных заболеваний сложно [36]. Распространенность «руки механика» варьирует от 19% до 56,5% случаев ИВМ. Сообщалось, что «рука механика» чаще встречается у пациентов с антителами против Jo-1 по сравнению с другими подтипами антисинтеаз. Поражения кожи, такие как папулы Готтрона, геллиотропная сыпь, высыпания в зоне декольте, обычно наблюдаемые при ДМ, также наблюдались у пациентов с ACC. Геллиотропная сыпь чаще регистрировалась у пациентов с анти-PL-7.

Симптомы, не включенные в критерии классификации. Помимо симптомов, включенных в критерии классификации, у пациентов с ACC может наблюдаться широкий спектр других проявлений. Часто сообщается о желудочно-кишечных симптомах, которые чаще встречаются у пациентов с антителами к PL-7 и PL12. Показано, что 25% пациентов с ACC страдают дисфагией, а у 19% выявляется регургитация из-за снижения давления нижнего сфинктера пищевода [37]. Синдром Сикка может поражать 33% пациентов с ACC. Офтальмологические осложнения, такие как васкулит сетчатки, интраретинальные кровоизлияния, утолщение желтого пятна и клинические проявления внезапного затуманивания зрения, были зарегистрированы у пациента с ACC в анамнезе [38]. Нередки неспецифические симптомы, такие как общее недомогание и потеря веса [39]. Прогрессирующая почечная недостаточность, артериальная гипертензия и тромботическая микроангиопатия наблюдались у анти-PL-7-позитивного пациента с ACC [40].

Сердечно-сосудистые проявления также могут возникать при ACC. Миокардит может быть начальным проявлением или развиваться по мере прогрессирования заболевания, приводя к застойной сердечной недостаточности [41]. Сообщалось о предсердной аритмии, блокаде ножек пучка Гиса, синусовой тахикардии или нарушениях реполяризации. Распространенность перикардита составляет 10,5-50%. На основании эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца легочная гипертензия была подтверждена у 7,9% пациентов с ACC. Повышенные тропонины Т и I, наблюдаемые при ACC, могут ошибочно указывать на острый коронарный синдром. Поражения сердечных клапанов регистрируются редко, но в ряде случаев может потребоваться замена клапана.

Исход и прогноз. Кумулятивная десятилетняя

выживаемость пациентов с ACC составила 76,8%, однако данные варьируются в зависимости от исследования. Основные причины смерти анти-Jo-1-позитивных пациентов являются интерстициальное заболевание легких, новообразования, инфекционные заболевания, включая пневмонию, тяжелый миозит и сердечно-сосудистые заболевания [42].

Риск новообразования. Заболеваемость раком у пациентов с ACC до конца не изучена. Частота новообразований у пациентов с ACC не отличалась от заболеваемости, наблюдаемой в общей популяции. Тем не менее, к наиболее часто наблюдаемым новообразованиям у пациентов с ACC относятся рак легких, толстой кишки, груди, яичников и печени [43]. Новообразование наблюдалось реже, если ACC проявлялась лихорадкой, феноменом Рейно, ИЛЗ и артритом [44], что позволяет предположить, что у пациентов с ИВМ типичные проявления ACC могут быть защитным фактором, снижающим вероятность рака.

Клинические прогностические факторы. Пожилой возраст на момент постановки диагноза, тяжелое легочное поражение, ИЛЗ без миозита, рак, поражение пищевода и кальциноз были определены как факторы риска тяжелого течения ACC. Оценка КТ картины имеет решающее значение, поскольку обычная интерстициальная пневмония ассоциируется с худшим прогнозом. Напротив, артрит и мышечная слабость на момент постановки диагноза считались благоприятными прогностическими факторами.

Серологические прогностические факторы. Повышенная концентрация ферритина в сыворотке была определена как фактор риска тяжелого течения ACC. Согласно большинству исследований, выживаемость при ACC не связана с типом антисинтеаз, однако есть данные, что профили анти-PL-7 и анти-PL-12 связаны с худшим прогнозом. Большинство летальных исходов произошло в течение первого года заболевания, и в большинстве случаев это касалось пациентов с анти-PL-7. У пациентов с анти-PL-7 или анти-PL-12 ИЛЗ чаще приводит к летальному исходу по сравнению с анти-Jo-1-положительными пациентами с ИЛЗ. Однако у пациентов с антителами против Jo-1 ремиссия миозита возникла реже и у них чаще развивается рецидив, чем у пациентов с антителами против PL-7 и PL-12. Одновременное выявление антител против Jo-1 и против Ro52 было связано с более высоким риском обострения миозита и артрита, й тяжелой формой ИЛЗ и повышенным риском новообразования.

Обзор возможностей лечения. Поскольку ИВМ являются редкими заболеваниями, крупных рандомизированных контролируемых исследований нет. Таким образом, рекомендации по терапии основаны на исследованиях с ограни-

ченным числом случаев, ретроспективным анализе и мнениях экспертов. Несмотря на значительные клинические различия между подтипами ИВМ, большинство исследований проводилось на группе ИВМ в целом. Для оценки эффективности различных вариантов лечения необходимы рандомизированные контрольные исследования в больших группах.

Кортикостероиды считаются терапией первой линии у пациентов без противопоказаний. Обычно назначается пероральный преднизолон в начальной дозе 0,5-1 мг/кг/сут. При тяжелом или полиорганном миозите лечение можно начать с 3-5 дней внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона в дозе 250–1000 мг в сутки. Стартовая терапия продолжается обычно в течение 4-12 недель до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническое улучшение и снижение концентрации креатинфосфокиназы. Затем дозу постепенно снижают на 20-25% в месяц до минимально необходимой поддерживающей дозы, которая обычно составляет примерно 5-10 мг преднизона в день [45]. Кроме того, была предложена высокодозная терапия преднизолоном по интермиттирующей схеме через день.

В более легких случаях монотерапия кортикостероидами обеспечивает адекватный контроль заболевания, однако большинству пациентов требуются дополнительные иммунодепрессанты. Во многих случаях добавляются стероидсберегающие агенты. Согласно литературным данным, более половины пациентов лечатся комбинацией стероидов и других иммунодепрессантов. Часто назначали *метотрексат, циклофосфамид и азатиоприн*. Также назначали *микофенолат мофетил, противомалярийные препараты и сульфасалазин*. Сообщалось об использовании ингибиторов кальциневрина, таких как *циклоспорин и такролимус*, однако из-за серьезных побочных эффектов ингибиторы кальциневрина обычно применяют только у рефрактерных к лечению пациентов [46]. Пациентам с рефрактерным миозитом также могут быть добавлены биологические агенты или внутривенный иммуноглобулин. Эффективность стероидсберегающих препаратов в группе анти-Jo-1 была оценена как 83,3% для *метотрексата* и 72% для *азатиоприна*, соответственно. *Микофенолата мофетил* привел к улучшению у 57,1% пациентов с миозитом, резистентным к метотрексату и азатиоприну. Несмотря на многообещающие ретроспективные данные, добавление метотрексата или циклоспорина (отдельно или в комбинации) к терапии кортикостероидами не привело к клиническому улучшению в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [47]. Внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г / кг в течение двух дней в месяц вводят в рефрактерных случаях и, как сообщается, улучшают состояние у 69,2% пациен-

тов. Благоприятные эффекты внутривенного иммуноглобулина отмечены в отношении улучшения мышечной силы. Терапию внутривенным иммуноглобулином следует рассматривать у пациентов с эзофагитом, поскольку инфузия иммуноглобулинов приводила к облегчению симптомов эзофагита у 90% пациентов с поражением пищевода, связанным с АСС. Пациенты с ассоциированными с АСС ИЛЗ подвержены риску плохого ответа на монотерапию кортикостероидами. По данным Savagna et al., ни один из 17 пациентов с анти-Jo-1 антителами и ИЛЗ не ответил на монотерапию преднизолоном [48]. Ретроспективный анализ показал аналогичную эффективность азатиоприна, микофанола мочетилла и циклофосамида в отношении улучшения поражения легких и снижения дозы стероидов у пациентов с ПМ/ДМ. И азатиоприн, и микофанола мочетилл оказались эффективными при ИВМ-ассоциированных ИЛЗ. Среди пациентов с АСС-ассоциированными ИЛЗ 89,4% показали эффективность от инфузий циклофосамида. Эффективность циклоспорина была подтверждена в когорте устойчивых к стероидам анти-Jo-1-позитивных пациентов с ИЛЗ. Значительное улучшение легочной функции и мышечной силы было также описано у пациентов, пролеченных такролимусом [49].

Биологические агенты. Ритуксимаб является многообещающим вариантом лечения рефрактерного миозита, ассоциированного с ИЛЗ [50]. Показано, что на фоне лечения ритуксимабом показатели ФЖЕЛ, ОФВ1 и DLCO увеличились на 24%, 22% и 17% соответственно, в то время как степень поражения легких при КТ высокого разрешения снизилась на 34%. Было отмечено увеличение общей емкости легких, а также улучшение DLCO через три года. Добавление ритуксимаба позволило снизить дозу преднизолона почти вдвое. Была отмечена высокая распро-

странность жизнеугрожающих инфекций в группе пациентов с АСС, получавших ритуксимаб. Хотя инфекции были основной причиной смерти у этих пациентов, общий уровень смертности был сопоставим в группах пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб. В исследовании «Ритуксимаб при миозите» сравнивалась эффективность ритуксимаба у пациентов с ИВМ, резистентными к стероидам и, по крайней мере, к одному другому иммунодепрессивному препарату, в зависимости от времени введения ритуксимаба. У 83% пациентов на фоне терапии ритуксимабом состояние улучшилось. Следует подчеркнуть, что пациенты с антителами к Ми-2 ритуксимаб показал большую эффективность. Эффективность других биологических агентов менее изучена.

Заключение. АСС – редкое и гетерогенное заболевание с множеством клинических проявлений. Существующие в настоящее время классификационные критерии не полностью соответствуют клинической картине заболевания. Каждый пациент с подтвержденным наличием антинуклеопротеиназы и хотя бы одним симптомом, характерным для АСС, должен оставаться под долгосрочным междисциплинарным наблюдением. Определение основных критериев АСС является приоритетной задачей исследователей и имеет решающее значение для правильной диагностики. Предположительно, многие случаи АСС остаются диагностированными. Активное междисциплинарное сотрудничество многих медицинских специалистов (ревматологов, пульмонологов, дерматологов, радиологов) приводит к снижению количества недиагностированных случаев. Более того, АСС по-прежнему остается малоизвестным состоянием среди практикующих врачей. Очень важно повышать осведомленность об этом редком синдроме.

References

- Hochberg M.C., Feldman D., Stevens M.B., Arnett F.C., Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease // *J Rheumatol* 1984;11:663–5.
- Orphanet. Antisynthetase syndrome. Orphanet; 2014.
- Ghirardello A., Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:614–22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000548.
- Trallero-Araguas E., Grau-Junyent J.M., Labirua-Iturburu A., Garcia-Hernandez F.J., Monteagudo-Jimenez M., Fraile-Rodriguez G. et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group // *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:225–31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
- Son S.H., Park M.C., Kim S. Extracellular activities of aminoacyl-tRNA synthetases: new mediators for cell-cell communication // *Top Curr Chem* 2014;344:145–66. doi: 10.1007/128_2013_476.
- Gallay L., Gayed C., Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties // *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:664–73. doi: 10.1097/BOR.0000000000000555.
- Galindo-Feria A.S., Albrecht I., Fernandes-Cerqueira C., Notarnicola A., James E.A., Herrath J. et al. Proinflammatory histidyltransfer RNA synthetase-specific CD4 + T cells in the blood and lungs of patients with idiopathic inflammatory myopathies // *Arthritis Rheumatol* 2020;72:179–91. doi: 10.1002/art.41075.
- Chinoy H., Adimulam S., Marriage F., New P., Vincze M., Zilahi E. et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study // *Ann Rheum Dis* 2012;71:961–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200182.

- Svensson J., Holmqvist M., Lundberg I.E., Arkema E.V. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study // *Ann Rheum Dis* 2017;76:1803–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211174.
- Hervier B., Perez M., Allenbach Y., Devilliers H., Cohen F., Uzunhan Y. et al. Involvement of NK cells and NKp30 pathway in antisynthetase syndrome // *J Immunol* 2016;197:1621–30. doi: 10.4049/jimmunol.1501902.
- Zhang S., Shu X., Tian X., Chen F., Lu X., Wang G. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: a potential contributor to interstitial lung disease complications // *Clin Exp Immunol* 2014;177:134–41. doi: 10.1111/cei.12319.
- Seto N., Torres-Ruiz J.J., Carmona-Rivera C., Pinal-Fernandez I., Pak K., Purmalek M.M. et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies // *JCI Insight* 2020;5. doi: 10.1172/jci.insight.134189.
- Rothwell S., Chinoy H., Lamb J.A., Miller F.W., Rider L.G., Wedderburn L.R. et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups // *Ann Rheum Dis* 2019;78:996–1002. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215046.
- Solomon J., Swigris J.J., Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome // *J Bras Pneumol* 2011;37:100–9. doi: 10.1590/S1806-37132011000100015.
- Connors G.R., Christopher-Stine L., Oddis C.V., Danoff S.K. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? // *Chest* 2010;138:1464–74. doi: 10.1378/chest.10-0180.
- Masiak A., Marzec M., Kulczycka J., Zdrojewski Z. The clinical phenotype associated with antisynthetase autoantibodies // *Reumatologia* 2020;58:4–8. doi: 10.5114/reum.2020.93505.
- Cavagna L., Trallero-Araguas E., Meloni F., Cavazzana I., Rojas-Serrano J., Feist E. et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course // *J Clin Med* 2019;8:2013. doi: 10.3390/jcm8112013.
- Hervier B., Devilliers H., Stanciu R., Meyer A., Uzunhan Y., Masseau A. et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity // *Autoimmun Rev* 2012;12:210–7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.
- Stenzel W., Preuß C., Allenbach Y., Pehl D., Junckerstorff R., Heppner F.L. et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy // *Neurology* 2015;84:1346–54. doi: 10.1212/WNL.0000000000001422.
- Marie I., Josse S., Decaux O., Dominique S., Diot E., Landron C. et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo-1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome // *Autoimmun Rev* 2012;11:739–45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006.
- Meyer A., Lefevre G., Bierry G., Duval A., Ottaviani S., Meyer O. et al. In antisynthetase syndrome, ACPA are associated with severe and erosive arthritis: an overlapping rheumatoid arthritis and antisynthetase syndrome // *Medicine (Baltimore)* 2015;94. doi: 10.1097/MD.0000000000000523.
- Kanchustambham V.K., Saladi S., Mahmoudassaf S., Patolia S. Antisynthetase syndrome (ASS) presenting as acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a patient without myositis features // *BMJ Case Rep* 2016;2016. doi: 10.1136/bcr-2016-217624.
- Toujani S., Ben Mansour A., Mjid M., Hedhli A., Cherif J., Ouahchy Y. et al. Acute respiratory failure as the first manifestation of antisynthetase syndrome // *Tanaffos* 2017;16:76–9.
- Kim S.H., Park I.N. Acute respiratory distress syndrome as the initial clinical manifestation of an Antisynthetase syndrome // *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:188–92. doi: 10.4046/trd.2016.79.3.188.
- Sakamoto N., Ishimoto H., Kakugawa T., Satoh M., Hasegawa T., Tanaka S. et al. Elevated a-defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease // *BMC Pulm Med* 2018;18. doi: 10.1186/s12890-018-0609-5.
- Waseda Y., Johkoh T., Egashira R., Sumikawa H., Saeki K., Watanabe S. et al. Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases // *Eur J Radiol* 2016;85:1421–6. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.05.012.
- Marie I., Josse S., Hatron P.Y., Dominique S., Hachulla E., Janvresse A. et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome // *Arthritis Care Res* 2013;65:800–8. doi: 10.1002/acr.21895.
- Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Mejia M., Rivero H., Mateos-Toledo H., Figueroa J.E. Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD) // *Clin Rheumatol* 2015;34:1563–9. doi: 10.1007/s10067-015-3023-x.
- Lega J.C., Fabien N., Reynaud Q., Durieu I., Durupt S., Dutertre M. et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome // *Autoimmun Rev* 2014;13:883–91. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.
- Monti S., Montecucco C., Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease // *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:612–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000434.
- Cavagna L., Nuno L., Scire C.A., Govoni M., Longo F.J.L., Franceschini F. et al. Serum Jo-1 autoantibody and isolated arthritis in the antisynthetase syndrome: review of the literature and report of the experience of AENEAS collaborative group // *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:71–80. doi: 10.1007/s12016-016-8528-9.
- Lefevre G., Meyer A., Launay D., Machelart I., DeBandt M., Michaud J. et al. Seronegative polyarthritis revealing antisynthetase syndrome: a multicentre study of 40 patients // *Rheumatol (United Kingdom)* 2014;54:927–32. doi: 10.1093/rheumatology/keu404.
- Zenone T., Gibert C., Puget M. Calcinosis and antisynthetase syndrome // *Jt Bone Spine* 2012;79:518. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.04.004.

34. Labrador-Horrillo M., Martinez M.A., Selva-O'Callaghan A., Delgado J.F., Martinez- Gomez X., Trallero-Araguas E. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy // *Rheumatology* 2009;48:676-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep065.
35. Ide V., Bossuyt X., Blockmans D., De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy // *RMD Open* 2018;4:1-7. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000661.
36. Bachmeyer C., Tillie-Leblond I., Lacert A., Cadranet J., Aractingi S. Mechanic's hands": a misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome // *Br J Dermatol* 2007;156:192-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07593.x.
37. Casal-Dominguez M., Pinal-Fernandez I., Mego M., Accarino A., Jubany L., Azpiroz F. et al. High-resolution manometry in patients with idiopathic inflammatory myopathy: elevated prevalence of esophageal involvement and differences according to autoantibody status and clinical subset // *Muscle Nerve* 2017;56:386-92. doi: 10.1002/mus.25507.
38. Donovan C.P., Pecan P.E., Baynes K., Ehlers J.P., Srivastava S.K. Retinal vasculitis in anti-synthetase syndrome // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin* 2016;47:874-9. doi: 10.3928/23258160-20160901-13.
39. Jubber A., Tripathi M., Taylor J. Interstitial lung disease and inflammatory myopathy in antisynthetase syndrome with PL-12 antibody // *BMJ Case Rep* 2018;2018. doi: 10.1136/bcr-2018-226119.
40. Hermans M.A.W., Miedema J.R., Verdijk R.M., Daele P.L.A. Scleroderma-like renal crisis in a patient with anti-threonyl-tRNA synthetase-associated antisynthetase syndrome // *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57:763-5. doi: 10.1093/rheumatology/kex500LK.
41. Sharma K., Orbai A.M., Desai D., Cingolani O.H., Halushka M.K., Christopher-Stine L. et al. Brief report: antisynthetase syndrome-associated myocarditis // *J Card Fail* 2014;20:939-45. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.07.012.
42. Marie I., Hatron P.Y., Cherin P., Hachulla E., Diot E., Vittecoq O. et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome // *Arthritis Res Ther* 2013;15. doi: 10.1186/ar4332.
43. Boleto G., Perotin J.M., Eschard J.P., Salmon J.H. Squamous cell carcinoma of the lung associated with anti-Jo1 antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature // *Rheumatol Int* 2017;37:1203-6. doi: 10.1007/s00296-017-3728-z.
44. Ponyi A., Constantin T., Garami M., Andras C., Tallai B., Vancsa A. et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs // *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:64-71. doi: 10.1196/annals.1361.047.
45. McGrath E.R., Doughty C.T., Amato A.A. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment // *Neurotherapeutics* 2018;15:976-94. doi: 10.1007/s13311-018-00676-2.
46. Casal-Dominguez M., Pinal-Fernandez I., Huapaya J., Albayda J., Paik J.J., Johnson C. et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome // *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:858-61.
47. Ibrahim F., Choy E., Gordon P., Dore C.J., Hakim A., Kitas G. et al. Second-line agents in myositis: 1-year factorial trial of additional immunosuppression in patients who have partially responded to steroids // *Rheumatol (United Kingdom)* 2015;54:1050-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu442.
48. Cavagna L., Caporali R., Abdi-Ali L., Dore R., Meloni F., Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease // *J Rheumatol* 2013;40:484-92. doi: 10.3899/jrheum.121026.
49. Wilkes M.R., Sereika S.M., Fertig N., Lucas M.R., Oddis C.V. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46. doi: 10.1002/art.21240.
50. Marie I., Dominique S., Janvresse A., Levesque H., Menard J.F. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome // *Respir Med* 2012;106:581-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.

Shamgunova B.A.¹, Kasymova E.B., Beglarov R.O.³, Zaklyakova L.V.⁴

ANTISYNTHETASE SYNDROME

¹Department of Hospital Therapy of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia; ²Department of Faculty Pediatrics of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia; ³Department of Therapeutic and Pediatric Propedeutics, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; ⁴Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

Summary. Antisynthetase syndrome is a rare autoimmune disorder associated with inflammatory myopathy, arthritis, interstitial lung disease, fever, Raynaud's phenomenon, and a mechanic's hand. Antisynthetase syndrome is associated with the production of antisynthetase antibodies, which are involved in the pathogenesis of muscle and lung injury; their presence correlates with disease activity. Review presents the latest data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of this rare rheumatic disease.