

# АНТИТЕЛА К ЦИТРУЛЛИН-СОДЕРЖАЩИМ АНТИГЕНАМ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Беляева И.Б.\*, Лапин С.В.\*\*\*, Созина А.В.\*\*\*, Мазуров В.И.\*, Тотолян Арег А.\*\*

\* Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

\*\* Научно-методический центр МЗиСР РФ по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского медицинского университета им.акад.И.П. Павлова, Санкт-Петербург

**Резюме.** С целью изучения значения антител к цитруллин-содержащим антигенам (АЦА) в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита (РРА) было обследовано 129 больных с РА и 55 больных с недифференцированным артритом (НДА) длительностью заболевания не более 12 месяцев. Группу сравнения составили 39 больных РА с длительностью заболевания более 12 месяцев. В группу контроля вошли 36 больных с остеоартрозом (ОА) и 29 больных с реактивными артритами (Реа). В сыворотке больных исследовалась концентрация антикератиновых антител (АКА), антиперинуклеарного фактора (АПФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП) и РФ исходно и через 12 месяцев. Субстратом для АКА и АПФ служили серийные криосрезы средней трети пищевода крысы и клетки буккального эпителия щеки здорового донора. Для обнаружения аЦЦП использовался метод DIASTAT (Axis Shield, Великобритания). Чувствительность (63,5%) и специфичность (97,8%) аЦЦП в диагностике РРА превышала аналогичные параметры для РФ (48,8% и 86,7% соответственно). Чувствительность АКА и АПФ при РРА составляла 17% и 24% при специфичности 97,73%. При серонегативных вариантах по РФ аЦЦП были обнаружены у 37% больных РРА и у 42% больных РА. У больных НДА с трансформацией в РА РФ и аЦЦП определялись у 12,2% и 45,5%. Через 12 месяцев отмечено достоверное нарастание частоты серопозитивности по РФ и аЦЦП при РРА.

Выявление АЦА при РРА ассоциировалось с высокими значениями HAQ, DAS4, СРБ, ЦИК, индекса Шарпа, а также с наличием синовита и эрозивного артрита по данным УЗИ и МРТ. Серопозитивность по РФ и аЦЦП при РРА являются факторами риска для развития эрозивного артрита через 12 месяцев.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, ранний артрит, аутоантитела, ревматоидный фактор, антикератиновые антитела, антиперинуклеарный фактор, антифилагриновые антитела, циклический цитруллинированный пептид.

*Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Sozina A.V., Lapin S.V., Totolian Areg.A.*

## AUTOANTIBODIES TO CIRTULLINATED ANTIGENS FOR DIAGNOSIS AND PREDICTION OF CLINICAL COURSE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

### Адрес для переписки:

Беляева Ирина Борисовна  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41  
Кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда  
Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования  
Тел.: 310-60-36  
E-mail: belib@mail.ru

**Abstract.** To study the value of antibodies to cirtullinated antigens in diagnosis and their significance in prediction of erosion formation of rheumatoid arthritis (RA), we examined serological status in 129 patients with early RA (ERA) and 55 cases of undifferentiated arthritis, lasting less than 12 months. Another group consisted of 39 patients with long-standing rheumatoid arthritis, in whom the disease persisted for > 2 years. Control group

included 39 patients with osteoarthritis and 29 patients with reactive arthritis. The titers of rheumatoid factor (RF), antikeratin antibodies (AKA), antiperinuclear factor (APF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) were studied during initial examination and 12 months later. Serial cryosections of rat esophagus and normal human buccal epithelial cells served as substrates for AKA and APF detection. Anti-CCPs were revealed by means of DIASTAT technique (Axis Shield, UK). Upon initial observation of the patients with ERA, sensitivity and specificity of anti-CCP was, resp., 63.5% and 97.8%, thus exceeding both parameters for RF (48.8% и 86.7%). Sensitivity of AKA and APF for the same group was 17% and 24 %, with specificity of 97.7%. In RF-seronegative cases of early RA, anti-CCP were detected in 37% with ERA and 42% long-standing RA. In patients with non-differentiated arthritis who developed RA within one year, RF and anti-CCP were found in 12.2% and 45.5%. Following a one-year observation, a statistically significant increase was found in incidence of RF and anti-CCP in ERA patients.

Positivity for anti-citrulline antibodies (AKA, APF and anti-CCP) in ERA patients were associated with higher levels of CRP, increased HAQ, DAS4, Sharp scores, as compared to the patients who were seronegative. In ERA patients positive for anti-citrulline antibodies, higher frequencies of synovitis and erosive arthritis were detected by means of ultrasound and magnetic resonance imaging. In the patients with ERA, both RF- and anti-CCP seropositivity represent sufficient risk factors for erosive arthritis within a year after clinical manifestations. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 1, pp 77-84)

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием эрозивного симметричного полиартрита в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [7]. Ранний ревматоидный артрит (РРА) – условно выделяемая клиничко-патогенетическая стадия РА с длительностью активного синовита не более 1 года [10]. Хотя основным иммунологическим маркером РА, входящим в его критерии, является ревматоидный фактор (РФ), однако в первые 3 месяца заболевания РФ выявляется лишь у 30% больных, а в первый год – только у 45%. В связи с этим для лабораторной иммунологической диагностики РРА исследуются новые серологические маркеры, представляющие собой антитела к цитруллин-содержащим антигенам (АЦА) [12]. Антитела к цитруллин-содержащим антигенам связываются с антигенными мишенями, содержащими аминокислоту цитруллин. Присутствие цитруллинированных белков характерно для воспалительного синовита при РА, где они выступают в качестве основной мишени АЦА [1]. В эту группу аутоантител входит семейство антифилаггриновых антител (АФА), представленное антикератиновыми антителами (АКА), антиперинуклеарным фактором (АПФ), а также антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (аЦЦП). Антигеном для АКА и АПФ является белок филаггрин, который участвует в агрегации цитокератиновых филаментов в клетках ороговевающего эпителия, а также его предшественник профилаггрин [3]. В ороговевающем эпителии человека аутоантитела реагируют с изоформами филаггрина массой 37 и 40 кДа. Для определения аЦЦП в настоящее время разработан иммуноферментный метод с использованием в качестве

антигена иммобилизованного на твердой фазе циклического цитруллинированного пептида.

Первые отечественные данные о диагностической ценности АЦА при РА были получены нами в 2003 году [6]. При дальнейших исследованиях нами было показано, что выявление АКА, АПФ и аЦЦП при РА отмечается с частотой, сопоставимой по встречаемости с РФ, и характеризуется более агрессивным его течением [3, 4, 5]. Однако встречаемость аутоантител при РРА и недифференцированном артрите (НДА) до сих пор остается не уточненной. Кроме того, требует дальнейшего изучения возможность прогнозирования развития деструктивных изменений в суставах при РРА с помощью серологических маркеров.

Целью данного исследования явилось изучение значения АЦА в диагностике и прогнозировании течения РРА.

## Материалы и методы

Клиническое и иммунологическое обследование (исходно и через 12 месяцев) было проведено 184 больным с ранними артритами, из них 129 больным с РРА, у которых диагноз РА был установлен по критериям ACR (1987 г.) [8] и 55 больным с НДА, у которых число критериев РА было менее 4. Средняя длительность заболевания для больных РРА составляла  $6,5 \pm 0,3$  месяцев, а для НДА  $3,6 \pm 0,5$  месяца. Группу сравнения составили 39 больных с РА (по критериям ACR, 1987) с длительностью заболевания более 12 месяцев. В группу контроля вошли 36 больных с остеоартрозом (ОА) и 29 больных с реактивными артритами (Реа), сопоставимых с больными основных групп по возрасту и полу.

Активность РА определяли с помощью суставного индекса Ричи (Ritchie), функционального индекса оценки здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ), а также клиничко- лабора-

торного индекса DAS4. Оценивались показатели гемограммы, СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Исследовалась динамика прогрессирования изменений в суставах через 12 месяцев наблюдения по методу Шарпа (Sharp, 1985) [17]. Ультразвуковое (УЗИ) исследование кистей на аппарате «Voluson 730 Pro» производства GE было выполнено 87 больным, а магнитно-резонансная томография (МРТ) правого и левого лучезапястных суставов, обеих кистей на томографе «Signa Infinity» производства GE, с контрастным усилением препаратами Омнискан и Magnevist, производства Schering – 58 больным.

Для выявления аутоантител образцы крови больных собирали по стандартной методике в пробирки типа «вакутейнер», фирмы Weston Dickinson (США) и доставляли в лабораторию в течение одних суток. Сыворотку отделяли центрифугированием (1000g, 10 мин), пробы алиquotировали и хранили при температуре  $-30^{\circ}\text{C}$  вплоть до момента проведения исследований. Иммунологическая панель включала исследование РФ класса IgM методом агглютинации частиц латекса (НИИ вакцин и сывороток, Санкт-Петербург). Метод был откалиброван контрольными образцами сыворотки, содержащими известное количество международных единиц (МЕ) РФ. Порог чувствительности метода при титре 1:20 составил 25 МЕ. Это позволило считать положительным результатом теста титр агглютинации частиц латекса выше 1:40, что соответствует 40–50 МЕ. Для выявления АКА и АПФ применялся метод непрямой иммунофлюоресценции в оригинальной модификации с использованием серийных криосрезов средней трети пищевода крысы толщиной 4 мкм и эпителиальных клеток щеки здорового донора в качестве субстрата [14]. Для полуколичественного измерения содержания АКА определялся титр аутоантител, в качестве которого использовалось последнее разведение сыворотки больного. Линейная флюоресценция многослойного эпителия пищевода при разведении сыворотки 1:10 рассматривалась в качестве положительного результата выявления АКА. В качестве положительного результата выявления АПФ рассматривалась флюоресценция округлых кератогиалиновых гранул, расположенных вок-

руг ядра клетки, подкрашенного йодидом пропидия. Результат теста признавался положительным при окрашивании гранул не менее чем в 10% клеток. Для выявления аЦЦП использовали метод иммуноферментного анализа. Анализ проводили с помощью тест-системы DIASTAT (Axis Shield, Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя. Положительным результатом выявления антител считалась концентрация аЦЦП в сыворотке больше 5 Ед/мл.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью программной системы «STATISTICA for Windows (версия 5.5)». Сравнение частотных параметров проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, критерия Фишера; сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрата, коэффициента корреляции по Спирмену, модуля ANOVA. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Для оценки чувствительности аутоантител для диагностики РРА нами проведена сравнительная оценка частоты их обнаружения в исследуемых группах, представленная в таблице 1. Как видно из таблицы, чувствительность РФ при РРА была низка и нарастала при развернутом РА. При НДА РФ встречался у 4 (8%) больных. В группе контроля РФ определялся у 1 больной ОА (3%). Наименьшей чувствительностью при НДА, РРА и РА обладали АКА при отсутствии их выявляемости при ОА и Реа. Антиперинуклеарный фактор при РРА определялся чаще, чем АКА и РФ, однако, также определялся у больных контрольных групп. Антитела к ЦЦП обладали наибольшей чувствительностью при диагностике РА и РРА и выявлялись в два раза реже, по сравнению с РРА, при НДА. В группах контроля положительных результатов определения аАЦЦП не отмечалось.

Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности определения аутоантител при РРА и РА представлена в таблице 2. Наименьшей чувствительностью при РРА и РА обладали АКА, при их высокой специфичности без достоверных различий между группами. При одной и той же специфичности теста чувствительность

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ НДА, РРА, РА, РЕА И ОА

Группы больных	Частота обнаружения показателя (абс.%)			
	РФ	АЦЦП	АКА	АПФ
НДА (n = 55)	4/8	19/34,6	7/12,8	15/27,5
РРА (n = 129)	63/48,8	82/63,5	61/47,5	72/55,5
РА (n = 30)	24/81,8	26/85,7	12/41,4	10/34,5
Реа (n = 29)	0/0	0/0	0/0	1/4
ОА (n = 36)	1/3	0/0	0/0	1/3

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ РРА И РА

Диагностическая характеристика показателя	Показатели							
	РФ		АКА		АПФ		аЦЦП	
	РРА n = 127	РА n = 33	РРА n = 111	РА n = 29	РРА n = 101	РА n = 29	РРА n = 52	РА n = 14
Чувствительность (%)	48,8*	81,8	47,5	41,4	55,5	54,5	63,5*	85,7
Специфичность (%)	86,7	87,8	97,7	97,7	97,7	97,7	97,8	98,2

Примечание: \*  $p < 0,05$  – достоверность различий относительно показателей у больных РА.

РФ при РРА была достоверно ниже, чем при РА. Антиперинуклеарный фактор определялся чаще, чем АКА и РФ при РРА, и имел одинаково высокую специфичность в обеих группах. Антитела к ЦЦП обладали наибольшей чувствительностью и специфичностью, по сравнению с другими антителами при РРА. При РА чувствительность аЦЦП оказалась достоверно выше, чем при РРА, и была сходна с чувствительностью РФ.

При серопозитивном варианте РРА (см. табл. 3) частота выявления АКА, АПФ и аЦЦП, по сравнению с РА, была ниже, однако не имела достоверных различий. Сочетанная встречаемость АФА при РРА также уступала их встречаемости при РА, однако также достоверно не различалась. При серонегативном по РФ варианте РРА встречаемость АКА и АПФ была низка и значительно не отличалась от их встречаемости при РА. Наибольшей чувствительностью при этом варианте РРА обладали аЦЦП, которые незначительно уступали их выявляемости при РА. Сочетанная выявляемость АФА при серонегативных вариантах РРА и РА также достоверно не различалась. Отмечена прямая корреляционная взаимосвязь между концентрациями РФ и АКА ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), РФ и АПФ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), а также РФ и аЦЦП ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ) в группе больных с РРА.

Через 12 месяцев нами было отмечено достоверное нарастание частоты выявления РФ, по сравнению с его исходными значениями (48,8% и 82,14% при  $p < 0,01$ ) у больных РРА. Встречаемость аЦЦП при динамическом обследовании больных РРА также достоверно нарастала (63,46% и 88,89% при  $p < 0,05$ ). Частота выявления АКА и АПФ через 12 месяцев наблюдения имела тенденцию к нарастанию, но достоверно не отличалась от исходных значений, составляя 47,52%

и 53,4% для АКА и 55,45% и 61,2% для АПФ.

Для оценки значимости определения аутоантител для диагностики РРА в группе больных с НДА нами была определена частота их встречаемости среди больных с трансформацией в РА в течение 12 месяцев наблюдения (22 больных) и без трансформации (33 больных) (рис. 1). Наибольшее диагностическое значение для иммунологической диагностики РРА при НДА имело определение аЦЦП, которые определялись у 45,45% (10/22) больных с трансформацией в РРА и ни у одного больного без трансформации в РРА. Значимость определения других аутоантител для диагностики РА при НДА была значительно ниже.

У больных с серопозитивным по РФ вариантом РРА, по сравнению с серонегативным вариантом, отмечалась достоверно более высокая клинико-лабораторная активность по значениям индекса DAS4, HAQ, СРБ, ЦИК, а также более значимые рентгенологические изменения по индексу Шарпа (табл. 4). При сопутствующем выявлении АКА отмечалась более высокая клинико-лабораторная активность РРА по значениям HAQ и ЦИК. Сходные тенденции отмечались при сравнении группы АПФ-позитивных больных с АПФ-негативными, однако в этом случае достоверным оказалось только различие в содержании ЦИК в сыворотке крови. Позитивность по аЦЦП при РРА характеризовалась наибольшей достоверностью различий по значениям показателей клинико-лабораторной активности, по сравнению с серонегативными вариантами по показателям DAS4, HAQ, СРБ, СОЭ, ЦИК, а также индексу Шарпа. Установлена прямая корреляционная зависимость между количественными характеристиками суставного синдрома

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ РРА И РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕРОПОЗИТИВНОСТИ ПО РФ

Группы обследованных		Встречаемость аутоантител (абс./%)			
		АКА	АПФ	аЦЦП	АФА
РФ (+)	РРА (n = 63)	43/69	47/75	50/79	52/82
	РА (n = 32)	23/72	25/80	27/85	29/90
РФ (-)	РРА (n = 66)	11/17	16/24	25/37	26/39
	РА (n = 7)	1/14	2/28	3/42	3/42

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ И ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ШАРПА У БОЛЬНЫХ РРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ РФ, АКА, АПФ И АЦЦР (M±δ)

Показатели клинико-лабораторной активности	Аутоантитела											
	РФ			аЦЦП			АКА			АПФ		
	«+» n = 63	«-» n = 66	«+» n = 33	«-» n = 19	«+» n = 47	«-» n = 54	«+» n = 56	«-» n = 45				
Йожепт Ричи, баллы	54,5±4,4	53,0±3,8	57,5±7,8	55,3±6,3	50±27	37±29*	45±29	39±29				
DAS4	5,8±0,5	3,8±0,3**	5,4±0,4	3,3±0,2*	5,5±0,5	4,6±0,4	4,8±0,5	4,1±0,9				
HAQ	1,21±0,08	0,51±0,52**	1,36±0,14	0,51±0,46***	1,31±0,82	0,64±0,55*	1,21±0,71	0,78±0,63				
СРБ, мг/л	230,9±57,9	68,6±18,0**	147,6±56,2	16,9±17,2***	142,3±49,1	98,2±56,34	186,0±78,2	143,0±68,4				
СОЭ, мм/ч	35,7±15,7	37,8±16,0	32,2±3,2	13,8±7,2**	39±13	34±16	38±14	35±15				
ЦИК, у.е.	143±32	48±29**	187±49	31±23**	148±62	121±80*	148±72	117±73*				
Индекс Шарпа	28,2±3,2	14,3±2,4***	25,3±6,2	13,8±7,2**	34,7±4,4	29,3±5,9	27,9±5,9	26,7±9,7				

**Примечания:**

\* –  $p < 0,05$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу;

\*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу;

\*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу.

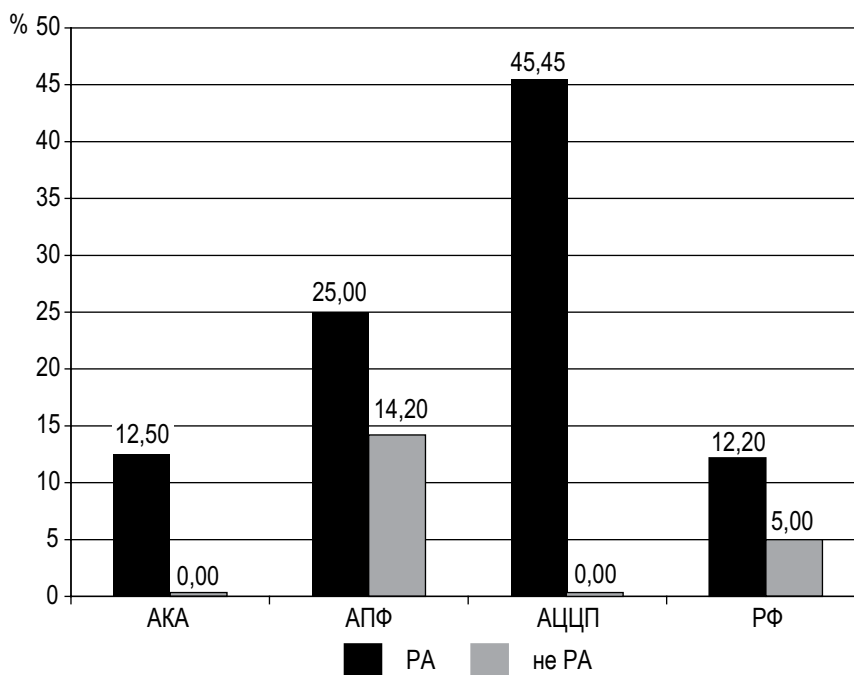
и титрами АЦА. Так, коэффициент корреляции между титром АКА и суставным индексом Ричи составил  $r = 0,22$  ( $p < 0,05$ ), количеством припухших суставов  $r = 0,46$  ( $p < 0,001$ ), продолжительностью утренней скованности  $r = 0,29$  ( $p < 0,01$ ) и уровнем ЦИК  $r = 0,26$  ( $p < 0,01$ ). Отмечены корреляционные взаимосвязи между количественными значениями аЦЦП и индексом Шарпа ( $r = 0,4$  при  $p < 0,01$ ) и СРБ ( $r = 0,37$ , при  $p < 0,01$ ), и, в меньшей степени, HAQ ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

При серопозитивности по РФ у больных РРА достоверно чаще, по сравнению с серонегативными вариантами, определялся воспалительный выпот и гиперваскуляризация синовиальной оболочки (по данным УЗИ), теносиновит (по данным МРТ), а также эрозивные изменения в суставах (по данным рентгенографии и МРТ [табл. 5]). У больных, позитивных по АКА, также определялся более активный воспалительный синовит, гиперваскуляризация синовиальной оболочки (по данным УЗИ), а также более частое развитие эрозивных изменений, определяющихся как на рентгенограммах, так и на УЗИ, по сравнению с негативными по этому показателю больными. Позитивность по аЦЦП при РРА характеризовалась достоверным увеличением определения воспалительного синовита, по данным УЗИ, отека костного мозга (по данным МРТ [ $p < 0,001$ ]), который, как известно, является предшественником формирования костных эрозий, а также достоверно более частым выявлением эрозивного артрита (по данным первичной рентгенографии [ $p < 0,01$ ] и УЗИ [ $p < 0,001$ ]), по сравнению с серонегативными по выявлению этих аутоантител вариантами РРА.

Значимость определения аутоантител при РРА для прогнозирования развития эрозивного артрита представлена в таблице 6. За 12 месяцев наблюдения число больных с серопозитивным вариантом по РФ возросло почти в два раза. При позитивности по РФ и аЦЦП в дебюте РА, по сравнению с серонегативными вариантами, отмечалась достоверно большая частота развития эрозивного артрита через 12 месяцев наблюдения. Частота развития эрозивного артрита при серопозитивных вариантах по АКА и АПФ достоверно не различалась с серонегативными вариантами. Нами отмечена также прямая корреляционная взаимосвязь между исходными количественными значениями РФ и числом эрозий через 12 месяцев ( $r = 0,52$  при  $p < 0,005$ ), а также значениями аЦЦП и числом эрозий через 12 мес. ( $r = 0,49$  при  $p = 0,004$ ) (рис. 2).

## Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований о высокой диагностической значимости определения АЦА



**Рисунок 1. Частота определения аутоантител у больных НДА при трансформации и без трансформации в РРА в течение 12 месяцев наблюдения**

в ранней и дифференциальной диагностике РА [9]. По нашим данным, наибольшей диагностической специфичностью обладали аЦЦП, которые не определялись у больных ОА и Реа и выявлялись достоверно реже у больных с НДА, по сравнению с больными с РРА. Наши данные согласуются с ранее полученными результатами о низкой чувствительности и специфичности РФ в диагностике РРА [11]. Так, по нашим данным, РФ у больных с РРА выявлялся лишь у 48,8% при специфичности 86,7%. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладали аЦЦП, диагностические титры которых определялись

у 63,46% больных РРА при специфичности 98,24%. Сходная чувствительность и специфичность аЦЦП была получена в ранее проведенных исследованиях [18]. Антитела к ЦЦП оказались наиболее чувствительным серологическим маркером серонегативных по РФ вариантов РА как на его ранних, так и при развернутых стадиях. Близкие результаты были получены Александровой Е.Н. и соавторами [1], которые указывают на то, что частота выявляемости аЦЦП при серонегативных по IgM РФ вариантах РА составляет 50%. При динамическом наблюдении через 12 месяцев нами отмечено достоверное нараста-

**ТАБЛИЦА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ РЕНТГЕНОГРАФИИ, УЗИ И МРТ КИСТЕЙ У БОЛЬНЫХ РРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ**

Данные лучевых методов обследования	Встречаемость аутоантител (%)							
	РФ		АКА		АПФ		аЦЦП	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Эрозии по данным первичной рентгенографии суставов	46,2	24,0**	46,7	29,9*	40,0	33,0	44,9	22,9**
Выпот (УЗИ)	86,5	60,6*	33,3	24,4	57,5	45,5	81,4	72,2
Выпот (МРТ)	90,0	82,5	73,7	53,3	62,3	57,9	91,6	87,5
Теносиновит (УЗИ)	56,6	56,1	15,6	14,8	39,4	27,6	62,4	58,9
Теносиновит (МРТ)	92,6	70,0*	63,2	53,3	49,6	43,8	83,3	73,5
Гиперваскуляризация синовиальной оболочки (УЗИ)	64,0	48,5*	61,1	41,4*	57,1	49,8	84,6	25,0**
Отек костного мозга (МРТ)	47,4	44,4	44,4	35,7	41,2	40,0	54,5	14,3***
Эрозии (УЗИ)	75,7	65,6	88,9	53,3**	75,8	57,5	86,4	36,8***
Эрозии (МРТ)	88,9	38,9***	91,7	85,0	92,9	82,3	87,5	84,9

**Примечания:** «+» выявление соответствующего аутоантитела в диагностическом титре, «-» отсутствие диагностического титра аутоантитела; \* –  $p < 0,05$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу; \*\* –  $p < 0,01$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с серонегативными по соответствующему антителу.

**ТАБЛИЦА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ЭРОЗИВНОГО АРТРИТА ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОГРАФИИ ПРИ РРА ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ РФ, АКА, АПФ И АЦЦП ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ**

	Аутоантитела							
	РФ		АКА		АПФ		аЦЦП	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Выявляемость аутоантител	n = 63	n = 66	n = 47	n = 54	n = 56	n = 45	n = 33	n = 19
Частота развития эрозивного артрита через 12 мес. (абс./%)	45/72,2 *	18/27,8	32/46,7	22/40,7	34/58,3	20/60,0	27/80,3 **	7/29,9

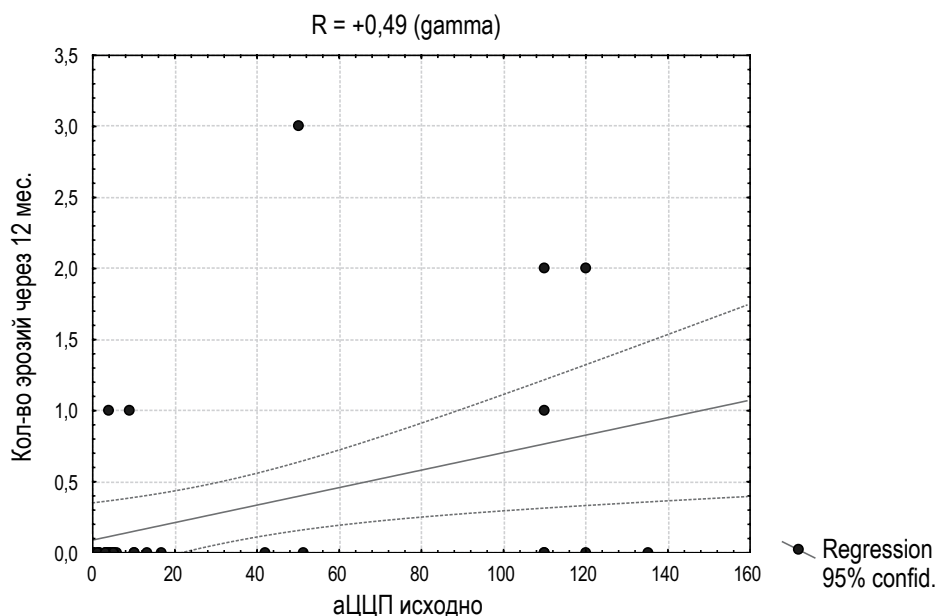
**Примечания:** «+» выявляемость аутоантител в диагностических титрах; «-» отсутствие диагностического титра аутоантител; \*  $p < 0,01$  – достоверность различий в частоте выявления эрозивного артрита у больных при выявлении РФ (+) по сравнению с РФ (-); \*\*  $p < 0,001$  – достоверность различий в частоте выявления эрозивного артрита у больных при выявлении аЦЦП (+) по сравнению с аЦЦП (-).

ние частоты встречаемости РФ и аЦЦП у больных с РРА, что, наиболее вероятно, связано с увеличением, при продолжительном течении РА, продукции цитрулинированных белков в пораженной синовиальной оболочке суставов, где они выступают в качестве основной мишени АЦА. У больных НДА с трансформацией в РРА частота выявления РФ в дебюте заболевания составила 12,5% и была достоверно ниже, по сравнению с аЦЦП (45,5%). При этом важно отметить, что РФ выявлялся и у 5% больных, у которых в последующем развились другие заболевания, в отличие от аЦЦП, которые не обнаруживаются у пациентов без трансформации в РА. Полученные нами данные подтверждают важную прогностическую значимость определения аЦЦП у больных НДА с целью диагностики и дифференциальной диагностики РРА.

Агрессивность течения РРА при обнаружении АЦА характеризовалась их прямыми корреляцион-

ными взаимосвязями с клинико-лабораторными показателями активности воспалительного процесса, а также с показателями прогрессирования суставной деструкции по индексу Ричи, НАQ, СРБ и индексу Шарпа. Сходные данные о связи между уровнем РФ, АЦА и показателями клинико-лабораторной активности, а также индексами прогрессирования суставной деструкции были получены в ранее приведенных исследованиях [2, 13, 16].

Взаимосвязь между инновационными методами лучевой диагностики РРА (УЗИ и МРТ суставов) и иммунологическими показателями в настоящее время широко обсуждается в зарубежной литературе и практически не освещена в отечественной [15]. Наши исследования показали, что при позитивности по аЦЦП, у больных РРА достоверно чаще определялся отек костного мозга по данным МРТ ( $p < 0,001$ ), который, как известно, является предшественником формирования костных эрозий. Серопозитивность по РФ



**Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между исходной концентрацией аЦЦП и количеством эрозий при РРА через 12 месяцев наблюдения**

и аЦЦП при РРА явились значимыми факторами риска для развития эрозивного артрита через 12 месяцев наблюдения, что доказывает необходимость интенсификации лечения на ранних его стадиях с применением цитостатической терапии. Таким образом, определение АЦА является чувствительным и высоко специфичным серологическим тестом для ранней и дифференциальной диагностики РА, а также для прогнозирования течения и определения тактики его лечения.

## Список литературы

1. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Бродецкая К.А., Насонов Е.Л. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите // Тер. архив. – 2004. – Т. 76. – №12. – С. 64-68.
2. Борткевич О.П. Прогрессирование локальных изменений костной ткани суставов у больных с ранним ревматоидным артритом и прогнозирование его течения // Украинский ревматологический журнал. – 2003. – Т. 13. – № 3. – С. 62-68.
3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Значение антифилаггриновых антител в серологической диагностике ревматоидного артрита // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 11. – С. 3-11.
4. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) при раннем ревматоидном артрите // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6. – № 1-2. – С. 57-66.
5. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите // Тер. Архив. – 2005. – Т. 77. – № 12. – С. 53-59.
6. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Иливанова Е.П., Тотолян А.А., Мазуров В.И. Антикератиновые антитела являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5 – № 5-6. – С. 599-608.
7. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. – СПб., Фолиант, 2005. – С. 87-140.
8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., Healey L.A., Kaplan S.R., Liang M.H. American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31, N 3. – P. 315-324.
9. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 677-680.
10. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M., Kalden J.R., Schiff M.H., Smolen J.S. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61, N 4. – P. 290-297.
11. Goldbach-Mansky R., Lee J., McCoy A., Hoxworth J., Yarboro C., Smolen J.S., Steiner G., Rosen A., Zhang C., Menard H.A., Zhou Z.J., Palsuo T., van Venrooij W.J., Wilder R.L., Klippel J.H., Schumacher H.R. Jr, El-Gabalawy H.S. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patient with synovitis of recent onset // Arthritis Res. Ther. – 2000. – Vol. 2 – P. 236-243.
12. Kroot E.J.A., de Jong B.A.W., van Leeuwen M.A., Swinkels H., van den Hoogen F.H.J., Vanthof M., van de Putte L.B.A., van Rijswijk M.H., van Venrooij W.J., van Reil P.L.C.M. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 1831-1835.
13. Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J.M., Nell V.K.P., Dunky A., Uffmann M. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 2278-2287.
14. Nienhuis R.L.F., Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor // Ann. Rheum. Dis. – 1964. Vol. 23. – P. 302-305.
15. Peterfy C.G. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2004. – Vol. 63. – P. 473-477.
16. Vittecoq O., Pouplin S., Krzanowska K., Jouen-Beades F., Menard J.F., Gayet A., Daragon A., Tron F., Le Loet X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients // Rheumatology. – 2000. – Vol. 42. – P. 939-946.
17. van der Heijde D.M.F.M. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 743-745.
18. Zeng X., Ai M., Tian X., Gan X., Shi Y., Song Q., Tang F. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 1451-1455.

поступила в редакцию 20.11.2006  
принята к печати 17.01.2007