

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Н. Шилкина, доктор медицинских наук, профессор,
М. Воронина, кандидат медицинских наук,
А. Виноградов, кандидат медицинских наук
 ЯГМА, Ярославль
E-mail: shilkin39@mail.ru

В диагностике ревматоидного артрита (РА) большую роль играет определение ревматоидного фактора подтипа IgM (РФ IgM). Больные, позитивные по РФ IgM, предрасположены к тяжелому течению РА. К современным маркерам РА относятся антитела к синтетическому циклическому цитруллинированному пептиду (ЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), чувствительность и специфичность которых выше, чем у РФ IgM. РФ, антитела к ЦЦП (АЦЦП) и АМЦВ являются маркерами предрасположенности к развитию системных проявлений и деструктивных изменений в пораженных суставах, а также эффективности выбранной тактики лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное ревматологическое заболевание, приводящее к утрате трудоспособности и снижению качества жизни. Улучшение прогноза при РА возможно в случаях своевременной постановки диагноза на раннем, додеструктивном, этапе и назначения адекватной базисной терапии. Но независимо от организации и уровня развития системы здравоохранения диагностика РА на самых начальных этапах его развития по-прежнему остается сложной задачей.

Для диагностики РА используют классификационные критерии, предложенные в 1987 г. Американской коллегией ревматологов (АКР—ACR). Они применимы у больных с активным РА. При неактивной фазе заболевания Американская ревматологическая ассоциация предлагает в дополнение к ним следующие признаки: утренняя скованность, артрит не менее 3 суставных зон; артрит суставов кисти; симметричный артрит; ревматоидные узелки и наличие в сыворотке крови ревматоидного фактора — РФ (РФ необходимо учитывать как на определенный момент, так и в анамнезе); симметричный полиартрит суставов кисти определяют, исходя из наличия деформации, а не только по признакам воспаления суставов на момент обследования. В развернутой стадии болезни классификационные критерии имеют высокую чувствительность и специфичность (около 90%), но у пациентов с ранним РА (рРА) их применение менее эффективно. Рентгенологические изменения при рРА неспецифичны (остеопороз) либо отсутствуют, причем в первые месяцы до 60–80% больных и около 25% больных с развернутой стадией заболевания серонегативны по РФ.

Одна из причин несвоевременной постановки диагноза — позднее направление больного к ревматологу. Для снижения потери времени предложен алгоритм обследования при «клиническом подозрении на РА». Реализуя этот алгоритм, учитывают 3 критерия: наличие не менее 3 припухших суставов; поражение пястно- или плюснефаланговых суставов, что выяв-

ляется тестом поперечного сжатия кисти или стопы; утренняя скованность суставов в течение не менее 30 мин. При наличии хотя бы 1 из этих признаков пациента необходимо направить к врачу-ревматологу, провести специальное лабораторно-инструментальное обследование и снять или подтвердить диагноз РА. Отсутствие таких лабораторных показателей воспаления, как повышенные СОЭ, уровень С-реактивного белка, диспротеинемия не может препятствовать постановке диагноза РА. В течение 2–3 мес от начала заболевания эти параметры не всегда превышают нормативные значения.

Большое значение имеет определение РФ подтипа IgM (РФ IgM) в сыворотке крови в диагностическом титре. Кроме того, больные, позитивные по РФ IgM, предрасположены к тяжелому течению РА. Однако РФ IgM обнаруживают примерно у 5% здоровых людей, у 5–25% пожилых, а также у больных с другими ревматическими заболеваниями, инфекциями, опухолями, что обуславливает достаточно низкую специфичность этого маркера. Уровень РФ IgM не является стабильным показателем; в первые 6 мес РФ IgM определяется у 15–43% больных РА, затем часть РФ-негативных пациентов становятся РФ IgM-позитивными. На фоне лечения возможна обратная трансформация. Недостаточная чувствительность и специфичность РФ IgM для диагностики РА привела к поиску новых, более эффективных маркеров заболевания.

Во второй половине XX века у больных РА выявлено несколько аутоантител, таких, как антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, которые направлены против белков, содержащих цитруллин. Эти данные стали основой для разработки доступного для клинической практики метода иммуноферментного определения антител к цитруллинсодержащим белкам, когда в качестве антигенной субстанции используется синтетический циклический цитруллинированный пептид (ЦЦП). По данным многих авторов, чувствительность и специфичность антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в диагностике РА выше чувствительности и специфичности РФ IgM (табл. 1). Известно, что уровень АЦЦП остается стабильным в течение первых 3–5 лет существования РА. Пациенты, серопозитивные по АЦЦП, склонны к более агрессивному течению заболевания и выраженной рентгенологической прогрессии, в том числе на фоне терапии. Динамика концентрации этих антител не отражает изменения активности заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС) и большинство базисных препаратов не влияют на уровень АЦЦП. Имеются данные о том, что лечение инфликсимабом и этенерцептом — препаратами, блокирующими биологические эффекты фактора некроза опухоли (ФНО), — приводит к снижению уровня АЦЦП в сочетании со снижением активности РА [13].

Однако, несмотря на то, что выработка АЦЦП предшествует началу болезни, аутоантитела, реагирующие с ЦЦП, отражают перекрестную иммунологическую реакцию. Возможные кандидаты на истинные иммуногены — цитруллинированные α- и β-цепи фибрина в синовиальной ткани, цитруллинированные пептиды, входящие в состав коллагена 1-го и 2-го типов, и Sa-антиген, идентифицированный как цитруллинированный белок виментин.

Виментин — широко распространенный в организме цитруллинированный белок, который синтезируется и модифицируется макрофагами под контролем уровня провоспалительных цитокинов. Разработана тест-система для определения антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Для пациентов с РА специфичен повышенный титр антител к цитруллинированному

виментину. За последние несколько лет появилось большое количество работ, посвященных сравнению чувствительности и специфичности уже известных и зарекомендовавших себя маркеров РА, таких как АЦЦП и РФ IgM, и нового, малоизученного – АМЦВ (табл. 2).

В последние 10 лет достижение стойкой клинической ремиссии при РА стало реальной задачей для практических ревматологов благодаря как усовершенствованию схем применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и разработке нового класса лекарственных средств – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Хорошо известно, что на стандартную терапию такими БПВП, как метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, в том числе при сочетании с ГКС, удовлетворительно отвечают только 50–60% больных [4].

Классическое определение ремиссии при РА – «отсутствие клинических симптомов и лабораторных нарушений, свидетельствующих о воспалении». То есть при определении ремиссии выявление критериев воспаления имеет принципиальное значение, так как это – практически единственный способ ее объективной оценки. Хорошо известен факт отсутствия прямой корреляции между выраженностью воспалительной реакции и прогрессированием деструкции в суставах, т.е. у конкретного пациента подавление симптомов не означает автоматического прекращения суставной деструкции.

Снижение уровня РФ на фоне терапии БПВП и ГИБП, которое происходит параллельно с развитием клинического эффекта, описано давно. Ряд авторов отметили у больных РА

закономерное снижение уровней АЦЦП и АМЦВ на фоне длительной терапии инфликсимабом. Показано также значительное снижение уровней РФ, АЦЦП и АМЦВ при использовании анти-В-лимфоцитарного препарата ритуксимаба. Таким образом, для биологической терапии характерно снижение показателей иммунного ответа при развитии клинического улучшения [3].

Данные о роли РФ и АЦЦП как предикторов эффективности терапии противоречивы. Например, при недифференцированном артрите высокий уровень АЦЦП ассоциируется с недостаточной эффективностью метотрексата, а также инфликсимаба в отношении предотвращения развития РА. При развернутом РА терапия ингибиторами ФНО- α также менее эффективна у пациентов с высокими титрами РФ и (или) АЦЦП [7]. Ритуксимаб, напротив, более эффективен при РА, серонегативном по РФ и (или) АЦЦП, чем при серонегативном [12].

В нашем исследовании АМЦВ определялись у 46,2% из 76 больных РА, серонегативных по РФ IgM. Позитивными по АМЦВ при 1-м визите были 68,4% больных РА. Не обнаружено взаимосвязи титра АМЦВ со степенью активности заболевания. Не получено достоверной динамики титра АМЦВ через 12 мес как на фоне приема метотрексата, так и в отсутствие базисной терапии. Высокий уровень АМЦВ ассоциировался с наличием системных проявлений и неэффективностью терапии метотрексатом, причем снижение концентрации АМЦВ не зависело от эффективности метотрексата. Высокий уровень РФ IgM ассоциировался с высокой степенью активности воспалительного процесса, наличием системных проявлений

и хорошим/умеренным эффектом терапии метотрексатом (Δ DAS28>0,6). Не выявлено достоверной динамики титра РФ IgM через 12 мес как на фоне приема метотрексата, так и в отсутствие базисной терапии.

Таким образом, при возникновении подозрения на РА по клиническим данным в первую очередь необходимо исследовать сыворотку крови на РФ IgM (верхняя граница нормы – 15 МЕ/мл). РА может быть диагностирован при наличии клинической картины, соответствующей критериям Американской коллегии ревматологов, и определении РФ в сыворотке крови в диагностическом титре. Исследование сыворотки крови на АЦЦП (норма: 0–5 Ед/мл, Axis-Shield, Euroimmun; 0–6,25 Ед/мл – Genesis; 0–20 Ед/мл – Inova; 0–25 Ед/мл – Euro-Diagnostica) – необходимо проводить при отсутствии типичной клинической картины РА, у серонегативных по РФ IgM пациентов, а также для определения прогноза дальнейшего развития заболевания. Исследование уровня РФ IgM и АЦЦП позволяет

Таблица 1
Специфичность и чувствительность РФ IgM и АЦЦП у пациентов с РА

Автор	Специфичность АЦЦП, %	Чувствительность АЦЦП, %	Специфичность РФ IgM, %	Чувствительность РФ IgM, %
Mutlu N. и соавт. [10]	АЦЦП2–98,8 АЦЦП3–91,6	АЦЦП2–60,2 АЦЦП3–49,8	91,6	67,8
Александрова Е. и соавт. [1]	90,0	82,0	86,0	78,0
Каратеев Д. и соавт. [2]	80,9	–	74,1	–
Тогизбаев Г. и соавт. [5]	88,2	90,9	67,7	63,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: цифры 2 и 3 (АЦЦП2; АЦЦП3) порядковые номера поколений тест-систем определения АЦЦП.

Таблица 2
Специфичность и чувствительность АЦЦП и АМЦВ у пациентов с РА

Автор	Специфичность анти-ЦЦП, а%	Чувствительность анти-ЦЦП, %	Специфичность АМЦВ, %	Чувствительность АМЦВ, %
Bang H. и соавт. [6]	96,0	72,0	98,0	82,0
Mathsson L. и соавт. [9]	96,0	–	95,0	–
Wagner E. и соавт. [17]	97,6	69,4	81,3	71,5
Sghiri R. и соавт. [14]	96,1	72,4	79,0	74,1
Dejaco C. и соавт. [8]	АЦЦП2–98,7	АЦЦП2–70,1	90,8	69,5
Ursum J. и соавт. [16]	92,1	АЦЦП2–55,3	92,3	59,3
Soos L. и соавт. [15]	АЦЦП2–98,3	66,4	91,5	75,6
Mutlu N. и соавт. [10]	АЦЦП2–98,8 АЦЦП3–91,6	АЦЦП2–60,2 АЦЦП3–49,8	91,6	67,8
Nicaise Roland P. и соавт. [11]	94,2	–	90,9	–

Таблица 3

Область применения РФ, АЦЦП и АМЦВ в практике врача

Показатель	РФ	АЦЦП	АМЦВ
Диагностическое значение	У всех пациентов с подозрением на РА	У серонегативных по РФ пациентов	У серонегативных по РФ и АЦЦП пациентов
Прогностическое значение в отношении: развития системных проявлений деструкции суставов	Применяется Применяется	Применяется Применяется	Применяется Применяется
Связь с активностью	Применяется	Применяется	Применяется
Доступность исследования	Доступно	По показаниям	По показаниям
Норма	0–15 МЕ/мл	Зависит от тест-системы	0–20 Ед/мл
Как предиктор эффективности: метотрексата ингибиторов ФНО-α ритуксимаба	Применяется Применяется Применяется	Применяется Применяется Применяется	Применяется Применяется Не изучен

уточнить степень активности заболевания. Определение АМЦВ (верхняя граница нормы – 20 Ед/мл) с диагностической целью выполняется у серонегативных по РФ IgM и (или) АЦЦП пациентов. АМЦВ рекомендуется также применять в качестве маркера предрасположенности к развитию системных проявлений и деструктивных изменений в пораженных суставах (табл. 3).

При выборе тактики лечения следует помнить, что терапия метотрексатом менее эффективна у пациентов с высокими титрами АЦЦП и АМЦВ (>500 Ед/мл). Высокая концентрация РФ IgM (>100 МЕ/мл), напротив, может использоваться как предиктор эффективности метотрексата у больных РА. Терапия ингибиторами ФНО-α менее эффективна у пациентов с высокими титрами РФ и (или) АЦЦП. Назначение ритуксимаба более показано при серопозитивном по РФ и (или) АЦЦП типе РА.

Наиболее изученным маркером РА остается РФ. В настоящее время продолжают активно исследовать аспекты применения РФ, АЦЦП, АМЦВ и разработка новых, более эффективных маркеров РА, что особенно актуально в связи с внедрением в практику относительно новой группы ГИБП.

Литература

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные // *Клин. мед.* – 2007; 85 (8): 4–9.
2. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова Н.В. и др. Антицитруллиновые антитела и данные магнитно-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом // *Тер. арх.* – 2008; 80 (10): 72–7.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // *Тер. арх.* – 2007; 74 (5): 5–8.
4. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // *Тер. арх.* – 2009; 81 (9): 5–10.
5. Тоғизбаев Г., Новиков А.А., Каратеев Д.Е. Прогностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) при раннем недифференцированном артрите. // *Мат. V съезда ревматологов России.* – М., 2009; 112; 429.
6. Bang H., Egerer K., Gauliard A. et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* – 2007; 56 (8): 2503–11.
7. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Bugatti S. et al. What can we learn from treatment induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies? // *J. Rheumatol.* – 2008; 35 (10): 1903–6.
8. Dejaco C., Klotz W., Larcher H. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis // *Arthr. Res. Ther.* – 2006; 4 (8): 119.

9. Mathsson L., Mullazehi M., Wick M. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides // *Arthr. Rheum.* – 2008; 58 (1): 36–45.

10. Mutlu N., Bicakcigil M., Tasan D. et al. Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2009; 36 (3): 491–500.

11. Nicaise-Roland P., Grootenboer Mignot S. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy // *Arthr. Res. Ther.* – 2008; 10 (6): 142.

12. Quartuccio L., Fabris M., Salvin S. et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number anti-TNF agents failed are associated with response to Rituximab in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2009; 48 (5): 1557–9.

13. Ronneid J., Wick M., Lampa J. et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005; 64(12): 1744–9.

14. Sghiri R., Bouajina E., Bargaoui D. et al. Value of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2008; 29 (1): 59–62.

15. Soos L., Szekanez Z., Szabo Z. et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2007; 34 (8): 1658–63.

16. Ursun J., Nielen M., van Schaardenburg D. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study // *Arthr. Res. Ther.* – 2008; 10 (1): 12.

17. Wagner E., Skoumal M., Bayer P. et al. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* – 2009; 29 (1): 1315–21.

LABORATORY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Professor **N. Shilkina**, MD; **M. Voronina**, Candidate of Medical Sciences; **A. Vinogradov**, Candidate of Medical Sciences
Yaroslavl State Medical Academy

The determination of IgM rheumatoid factor (IgM RF) plays a large role in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). IgM RF-positive patients are predisposed to severe RA. The current markers of the latter include anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies and anti-modified citrullinated vimentin (MCV) antibodies, the sensitivity and specificity of which were higher than IgM RF. RF and anti-CCP and anti-MCV antibodies are markers for predisposition to systemic manifestations and destructive changes in the affected joints and for the efficiency of a chosen treatment policy.

Key words: rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-modified citrullinated vimentin antibodies.