

© ВОЛКОВА М.В., КУНДЕР Е.В., 2013

РАННИЙ АРТРИТ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

ВОЛКОВА М.В.* , КУНДЕР Е.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»**

Резюме. В обзоре обобщены современные знания об иммунопатогенезе ранних артритов в контексте обнаружения специфических иммунологических изменений при раннем ревматоидном артрите. Проанализированы актуальные тенденции диагностики и дифференциальной диагностики ранних стадий воспалительного процесса в суставах, возможность использования и аналитические характеристики классификационных критериев ревматоидного артрита для ранних стадиях заболевания. Суммированы сведения о чувствительности и специфичности лабораторных маркеров при раннем ревматоидном артрите.

Ключевые слова: *ранний артрит, ранний ревматоидный артрит, патогенез, иммуноглобулины, ферментативные свойства.*

Abstract. In this review current knowledge about immunopathogenesis of early arthritis in the context of specific immunological changes detection in early rheumatoid arthritis is generalized. We have analyzed urgent trends in diagnosis and differential diagnosis of early stages of the inflammatory process in the joints, and the possibility to use classification criteria for rheumatoid arthritis and their analytical characteristics for early stages of the disease. Also we have summarized the data about sensitivity and specificity of laboratory markers for early rheumatoid arthritis.

Key words: *early arthritis, early rheumatoid arthritis, pathogenesis, immunoglobulins, enzymatic properties.*

Ранние стадии воспалительных ревматических заболеваний находятся в фокусе пристального внимания современных ревматологов. Ранним артритом принято считать воспалительный процесс в суставах длительностью до 6 месяцев, при этом суставной синдром характеризуется припухлостью суставов в сочетании с болевыми ощущениями и скованностью движений [35].

Особое место в группе ранних артритов занимает ранний ревматоидный

артрит. Ранняя стадия воспалительного поражения суставов является тем критическим периодом, когда максимально ранняя диагностика и дифференциальная диагностика ревматоидного артрита, позволяющая верифицировать заболевание на начальном этапе, является принципиально важным моментом. Возможности современной ревматологии позволяют существенно повлиять на отдаленные исходы ревматоидного артрита, начав лечение в максимально ранние сроки. Концепция раннего ревматоидного артрита включает так называемое «окно возможности» - период существования артрита, когда адекватная терапия заболевания является наиболее эффективной, может радикально

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной терапии. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

изменить характер течения болезни, существенно улучшить прогноз, значительно сократить все виды расходов, связанные с этим заболеванием.

Целью данного обзора является определить особенности иммунопатогенеза ранних артритов и современные методы их диагностики.

Определение, эпидемиология, социально-экономическая значимость

В настоящее время не существует единой классификации артритов в зависимости от времени начала заболевания. Зарубежные исследователи вводят такие термины, как «ранний артрит» («early arthritis»), «ранний воспалительный артрит» («early inflammatory arthritis») и «ранний ревматоидный артрит (pRA)» («early rheumatoid arthritis»), длительность которых составляет не более 6 месяцев от начала первых симптомов, однако данные термины могут использоваться и для описания артрита длительностью до одного года [35]. Большое значение в концепции ранних артритов имеет pRA. При описании когорт пациентов с pRA используется термин «очень ранний РА» («very early rheumatoid arthritis») при длительности симптомов не более 12 недель и «ранний РА» или «ранний установившийся РА» (в течение 1-2 лет от начала заболевания) [31].

В девяностых годах XX-го столетия для решения задачи ранней диагностики и лечения артрита во всем мире сформировались когорты пациентов с ранними артритами, а также были созданы клиники раннего артрита, функционирование которых позволило усовершенствовать систему диагностики pRA.

Значимость проблемы раннего артрита подчеркивает создание в 2007 году рекомендаций EULAR (European League Against Rheumatism) по ведению пациентов с ранним артритом [35]. На французской когорте ESPOIR было установлено, что выполнение указанных рекомендаций сопровождается значительным снижением риска рентгенологической прогрессии

артрита в течение 1 года (OR 1,98 (95%CI: 1,08-3,62)) и существенно лучшим функциональным статусом пациентов на протяжении 2 лет (OR 2,36 (95%CI: 1,17-4,67)) [34].

Огромное внимание к проблеме ранних артритов обусловлено, несомненно, их социально-экономической значимостью. Известно, что в целом ревматические заболевания занимают одно из ведущих мест по степени негативного влияния на современное общество [6], в то же время рост распространенности ревматических болезней наблюдается во всех странах мира. Согласно результатам международных эпидемиологических исследований когорт пациентов с ранним воспалительным артритом распространенность данной патологии среди всего взрослого населения составляет 115-271 случай на 100000 лиц [41].

Среди хронических аутоиммунных заболеваний костно-мышечной системы одним из наиболее распространенных и, несомненно, значимых является РА. В начале XXI века распространенность РА в разных странах мира составляет от 0,22% до 0,9%, в среднем 0,5% и встречается в 20-50 случаях на 100000 человек в год, преимущественно у женщин старше 40 лет [48]. В Российской Федерации распространенность РА в среднем составляет 0,61%, а длительность заболевания у пациентов с впервые выявленным РА составляет около 7 лет [8].

В Республике Беларусь в 2011 году отмечен рост абсолютного количества лиц с заболеваниями костно-мышечной системы (869714 человек по сравнению с 866486 человек в 2010 году). Наблюдается рост заболеваемости РА (249,1 на 100000 населения в 2011 году по сравнению с 238,5 на 100000 населения в 2010 году, или в абсолютных цифрах 19303 случая в 2011 году по сравнению с 18819 случаев в 2010 году) [1].

Анализируя распространенность ранних артритов, необходимо принимать во внимание и величину данного показателя для реактивного артрита (ReA), которая составляет в популяции от 30 до 200 случаев на 100 тыс. населения [22]. Частота раз-

вития РеА на фоне потенциально триггерных инфекций в среднем равна 1-4% [22]. Заболеваемость урогенными артритом составляет 4,6-13 на 100 тыс. населения, а постэнтероколитическими – 5-14 случаев на 100 тыс. населения [22].

Актуальность ревматических заболеваний не ограничивается только их растущей распространенностью, а определяется также влиянием на продолжительность и качество жизни, показатели нетрудоспособности.

Известно, что РА приводит к повышению частоты смертности пациентов, сокращая продолжительность жизни в среднем на 3-10 лет [48]. Факторами риска высокой смертности при РА являются пожилой возраст, белая раса, низкая масса тела, высокие уровни СОЭ и СРБ, высокие значения индекса DAS28, ревматоидные узелки и использование преднизолона. Наоборот, лечение базисным препаратом - метотрексатом позволяет снизить смертность на 40% [15]. Причинами летальных исходов чаще всего становятся инфекции, поражение почек и желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярная патология, лимфопролиферативные заболевания.

Увеличение смертности пациентов с РА связано в большинстве случаев с высоким риском развития при данной патологии кардиоваскулярных осложнений, а именно раннего атеросклероза, приводящего к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, инсультам и тромбозам. Кроме традиционных факторов риска (курение, повышенный индекс массы тела и т.д.), в реализации кардиоваскулярной патологии при РА большую роль играет воспаление, т.к. хронический системный воспалительный процесс непосредственно участвует в развитии поражения миокарда, клапанного аппарата и сосудов.

Провоспалительные цитокины, циркулирующие в высоких концентрациях в крови пациентов с ревматическими заболеваниями, способны активировать клетки эндотелия, стимулировать продукцию молекул адгезии, селектинов, факторов роста, снижать продукцию оксида азота.

Это состояние называется дисфункцией эндотелия и является начальным этапом атеросклеротического процесса. Дополнительными факторами риска кардиоваскулярной патологии при РА являются высокая активность заболевания, серопозитивность, физическая нетрудоспособность, деструктивные процессы в суставах, экстраартикулярные проявления заболевания, использование глюкокортикоидов.

РА, как и другие ревматические заболевания, оказывает значительное негативное влияние и на качество жизни пациентов. Оно страдает, прежде всего, из-за влияния самого заболевания, риска развития сопутствующей патологии (кардиоваскулярные проблемы, склонность к интеркуррентным инфекциям, остеопороз), а также лечения (необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, частое развитие побочных эффектов).

Ревматические заболевания занимают лидирующие позиции по показателям нетрудоспособности. Так, в 2004 году в Российской Федерации болезни костно-мышечной системы заняли 2 место по числу случаев нетрудоспособности и 3 место по количеству дней нетрудоспособности [5], а по показателю первичного выхода на инвалидность ревматологические заболевания заняли 3 место после болезней сердечно-сосудистой системы и онкопатологии.

В Республике Беларусь в 2011 году отмечен рост показателей временной нетрудоспособности, связанной с болезнями костно-мышечной системы (по числу случаев нетрудоспособности на 100 работающих 8,84 в 2011 году по сравнению с 8,44 в 2010 году; по числу дней временной нетрудоспособности 87,48 в 2010 году по сравнению с 83,09 в 2010 году) наблюдается также рост показателей первичной инвалидности. Так, в 2011 году первичная инвалидность составила 4,93 по сравнению с 4,63 в 2010 году. Увеличилось количество инвалидов трудоспособного возраста и составило 2,99 в 2011 году по сравнению с 2,94 в 2010 году [1].

При РА трудовой прогноз напрямую связан с клиническими особенностями за-

болевания и эффективностью проводимой терапии. В отсутствии лечения в течение 5 лет около 50%, а через 10-15 лет почти 90% пациентов с РА становятся инвалидами [2]. Ранние стадии РА являются критическими в отношении структурных изменений в суставах. Установлено, что костные эрозии развиваются в первые 6 месяцев заболевания приблизительно у 40% пациентов и более чем у 70% пациентов в первые два года от начала симптомов [52].

При рРА факторами риска неблагоприятного трудового прогноза являются: устойчивый полиартрит, высокая активность, серопозитивность, выраженные функциональные нарушения, появление эрозий в течение первого года болезни, системные проявления, слишком молодой или пожилой возраст дебюта РА, плохие социально-экономические условия жизни. Прогноз при РА столь же неблагоприятен, как при сахарном диабете 1 типа, лимфогранулематозе 4 степени, одновременном поражении 3 коронарных артерий [4]. Перспективы улучшения прогноза при РА напрямую связаны с началом адекватной базисной терапии на раннем, додеструктивном этапе заболевания.

Отличаются высокими значениями и стоимостные показатели РА. Складываясь из прямых (оплата диагностических исследований, стационарного и амбулаторного лечения, заработная плата медицинского персонала, оплата немедицинского обслуживания пациентов) и косвенных (недопроизведенная продукция вследствие нетрудоспособности) расходов, стоимость РА составляет, например, в Италии 1600 миллионов евро, при этом расходы на одного пациента зависят от активности болезни и функционального статуса в каждом конкретном случае и составляют от 3718 до 22946 евро [23].

Таким образом, ранний артрит представляет собой актуальную проблему современной ревматологии, а верификация диагноза РА на ранних стадиях позволяет своевременно назначить адекватную терапию, включая базисные средства патогенетической направленности, что значительно

но изменяет характер течения заболевания, снижает темпы рентгенологической прогрессии болезни, существенно улучшает прогноз заболевания и, в конечном итоге, способствует достижению клинко-лабораторной ремиссии.

Иммунопатогенетические особенности ранних стадий ревматоидного артрита

РА является гетерогенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит сложное сочетание генетически обусловленных и приобретенных дефектов нормальных регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы.

Многообразие иммунопатогенетических механизмов обуславливает широкий диапазон клинических, патологических и иммунологических проявлений, при сочетании которых формируется понятие о РА как о клинко-иммунологическом синдроме. Несмотря на интенсивные исследования, РА по-прежнему остается заболеванием с неизвестной этиологией. Существуют серьезные основания предполагать, что даже если удастся доказать роль какого-либо инфекционного агента в развитии некоторых форм РА, его элиминация с помощью вакцинации, антибактериальных или противовирусных препаратов вряд ли позволит «излечить» заболевание, т.к. потенциальный этиологический агент вероятнее всего принимает опосредованное участие в патогенезе заболевания, например, посредством активации иммунопатологического процесса, за счет «молекулярной» мимикрии или других, пока неизвестных механизмов.

Предполагается, что самый ранний этап в иммунопатогенезе РА определяется не специфическим иммунным распознаванием «артритогенного» агента, а связан с неспецифической воспалительной реакцией, которая индуцирована различными стимулами. В дальнейшем в результате «рекрутирования» иммунных клеток в по-

лости сустава происходит формирование эктопического лимфоидного органа, клетки которого запускают синтез аутоантител к компонентам синовиальной оболочки.

Ведущим механизмом персистирующего воспаления при РА является подавление апоптоза клеток воспаления. Так, высвобождаемый фибробластами ИФН- β , стимулирует выживание Т-клеток посредством повышения уровня противоапоптозного митохондриального протеина Bcl-X_L [46]. Существуют и другие фибробласт-ассоциированные механизмы, способствующие выживанию Т-клеток при РА.

В связи с формированием концепции рРА внимание исследователей привлекают особенности РА на ранних стадиях, которые могут помочь в идентификации мишеней для новых лекарственных препаратов патогенетической направленности и максимально быстро и эффективно повлиять на исход болезни.

Однако, например, в ходе сравнительного исследования состояния синовиальной оболочки при ранней и развернутой стадии РА, включающего изучение экспрессии ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, а также инфильтрации синовиальной оболочки CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитами, CD22⁺ В-лимфоцитами, CD38⁺ плазматическими клетками, тучными клетками, макрофагами и фибробластами, различий получено не было [11].

Аналогичные результаты были получены и при исследовании цитокинового спектра при рРА по сравнению с развернутой стадией. Экспрессия ИФН- γ , ИЛ-10 и ИЛ-12 mRNA в мононуклеарных клетках синовиальной жидкости не различалась у пациентов с рРА и развернутым РА [37]. В то же время при изучении роли цитокинов в патогенезе рРА установлено, что такие цитокины, как фактор роста фибробластов или эпидермальный фактор роста, могут обеспечивать экспансию стромальной ткани, что способствует персистенции воспаления и приводит к деструкции суставов. Другая группа цитокинов, такие как ИЛ-2, ИЛ-15, G-CSF, GM-CSF, могут ингибировать апоптоз лейкоцитов, что, в

свою очередь, вызывает повреждение тканей, характерное для рРА [49].

Среди новых маркеров рРА наибольшее внимание привлекают цитокины, продуцируемые активированными В-клетками, APRIL (TNFSF 13a) - лиганд, индуцирующий пролиферацию, и BAFF (TNFSF 13b) - фактор, активирующий В-клетки. Обнаружена сильная положительная взаимосвязь между инфильтрацией синовиальной оболочки плазматическими клетками и уровнем APRIL в синовиальной жидкости пациентов с РА [54]. BAFF, как и APRIL, является фундаментальным В-клеточным фактором выживания. При рРА отмечается повышение сывороточного уровня BAFF по сравнению с развернутым РА [24].

Не менее важным механизмом в патогенезе рРА является вовлечение Toll-like рецепторов - интегрального компонента врожденного иммунитета. Toll-like рецепторы были описаны как семейство распознавательных рецепторов, способных различать антигены микробного происхождения и собственные антигены [50]. Было показано, что иммунные комплексы, содержащие хроматин, активируют В-клетки через лиганд Toll-like рецептора Toll-like receptor ligand (TLR) 9. Иммунные комплексы инициируют синтез РФ посредством взаимодействия В-клеточного рецептора и TLR9 [18].

Ведущую роль в иммунопатогенезе РА играют В-лимфоциты, продуцирующие аутоантитела, прежде всего, РФ и АЦЦП, обеспечивающие отложение иммунных комплексов в суставах. Эти клетки также являются одними из ведущих антиген-презентирующих факторов и обеспечивают активацию Т-лимфоцитов посредством экспрессии молекул ко-стимуляции. В-лимфоциты продуцируют хемокины, которые стимулируют инфильтрацию лейкоцитами синовиальной оболочки, формирование эктопических лимфоидных структур, ангиогенез и синовиальную гиперплазию [33].

Однако участие В-лимфоцитов в ранней стадии РА остается недостаточно из-

ученным. Представляет интерес обнаруженное достоверное снижение pre-switch В-клеток памяти (IgD+ CD27+) в периферической крови пациентов с очень ранним артритом (с продолжительностью болезни менее 6 недель) по сравнению с контролем [10]. Вероятно, данный феномен связан с миграцией субпопуляций В-лимфоцитов в синовиальную оболочку, обеспечивающей развитие синовита.

Таким образом, на сегодняшний день не установлено существенных различий между иммунопатогенетическими событиями на ранних и более поздних стадиях РА, однако продолжается поиск биологических маркеров ранних стадий РА, которые являются потенциальными мишенями для высокоэффективной патогенетической терапии.

Классификационные критерии раннего ревматоидного артрита, характеристика клинических особенностей.

Дифференциальная диагностика

Долгое время диагноз РА выставлялся на основании классификационных критериев ACR 1987 года [51], которые, фактически, являются описанием развернутой клинической картины достаточно далеко зашедшего серопозитивного РА и не годятся для решения задач ранней диагностики заболевания. В 2010 году были разработаны новые классификационные критерии РА, акцентированные на раннюю диагностику болезни [9]. При апробации критериев EULAR/ACR 2010 на когорте пациентов с ранними артритами их чувствительность составила 74%, специфичность 66% [28].

Сравнительный анализ аналитических характеристик критериев 1987 и 2010 годов не позволяет сделать однозначные выводы. Некоторые авторы указывают на более высокую чувствительность критериев 2010 года (80%) по сравнению с критериями 1987 года (56%) для пациентов с рРА [47]. В других исследованиях получены несколько другие аналитические характеристики для критериев EULAR/

ACR 2010: чувствительность 51%, специфичность 90%, однако они значимо не отличались от аналогичных характеристик критериев ACR 1987 года [26]. Результаты приведенных исследований позволяют сделать вывод об отсутствии абсолютных критериев РА, что подразумевает необходимость анализа результатов клинического обследования, а также инструментальных и лабораторных исследований в каждом конкретном случае. Однако иногда диагноз верифицируется лишь в ходе динамического наблюдения за пациентом, что не исключает при этом назначения лекарственных препаратов патогенетического действия.

Дифференциальная диагностика ранних артритов подразумевает, прежде всего, исключение рРА, т.к. данное заболевание отличается агрессивным течением и наихудшим прогнозом, а терапия, назначенная на начальных этапах болезни, может существенно повлиять на исходы заболевания.

С типичной клинической картины (симметричный полиартрит суставов кистей) РА дебютирует лишь не более чем в 60% случаев [3]. Часто суставной синдром бывает асимметричным, возникают теносиновиты сухожилий сгибателей и разгибателей, поражаются околосуставные ткани. Характерными симптомами рРА являются положительный симптом перекрестного сжатия, утренняя скованность, сопровождающаяся неспособностью сжать пальцы в кулак и сгибательная контрактура суставов кистей.

Особенно сложные диагностические ситуации возникают при моно- или олигоартрите, асимметричном артрите, артралгии без признаков синовита, обнаружении урогенитальной инфекции при клинике РА, отсутствии изменений при лабораторном и инструментальном обследовании.

В контексте ранней диагностики РА были разработаны рекомендации для врачей общей практики [30] направлять на консультацию к ревматологу больных с подозрением на РА при наличии хотя бы одного из следующих симптомов: 3 и

более припухших суставов; утренняя скованность в суставах в течение 30 минут и более; вовлечение пястно- и плюснефаланговых суставов с положительными симптомами «сжатия» кистей и стоп.

В Институте ревматологии РАМН также разработан алгоритм ранней диагностики РА [7], при этом рекомендуется подозревать РА даже у пациентов с 1-2 припухшими суставами.

Согласно результатам наблюдения за пациентами с ранним артритом в рамках действующей в Российской Федерации программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение) установлено, что РА может быть вставлен при первичном обследовании примерно у 57% пациентов, а 1/3 всех случаев раннего артрита классифицируется как НА [7].

Термин НА был введен Лейденовской клиникой раннего артрита в Нидерландах, когда возникла необходимость описывать случаи воспалительного артрита, который не соответствовал критериям ни одного заболевания [21]. В настоящее время диагноз НА остается диагнозом исключения и это, безусловно, влияет на терапевтическую стратегию, порой затрудняя выполнение современной ревматологической стратегии «*treat to target*», то есть достижения ремиссии заболевания с помощью доступных в настоящее время терапевтических средств. Поэтому все случаи НА должны рассматриваться как потенциальные случаи персистирующего воспалительного артрита, включая РА. Частота встречаемости НА в когортах ранних артритов варьирует от 23% до 81%. Частота трансформации НА в РА составляет от 13% до 54%, а 20-60% случаев НА заканчиваются выздоровлением [32].

На этапе ранней диагностики артрита важно дифференцировать также оРеА, т.к. своевременная эрадикация инфекции и адекватная противовоспалительная терапия являются условиями, предотвращающими хронизацию заболевания. Несмотря на частую обращаемость пациентов с данной патологией к врачу, зачастую

выставляется синдромный диагноз, а диагностические критерии РеА при первом обследовании не используются. С другой стороны, существующие критерии диагностики РеА являются неоднозначными и требуют дальнейшего совершенствования.

Особенно неоднозначной является ситуация с определением триггерной инфекции, поскольку методы, указанные в критериях, имеют различные аналитические характеристики, результаты, полученные методом ПЦР, могут варьировать в зависимости от метода экстракции ДНК, а распространенность хламидийной инфекции в популяции составляет около 80% [25].

Вследствие этих причин, данные о частоте встречаемости и распространенности РеА являются недостаточными, а возможности диагностики данного заболевания ограничены.

На ранних стадиях артрит требует дифференциальной диагностики также с системными заболеваниями соединительной ткани (системной красной волчанкой, системной склеродермией, дерматомиозитом), инфекционными артритами, артритами при онкопатологии, микрокристаллическими артритами, остеоартрозом.

Для ранней диагностики воспалительных артропатий современный ревматолог использует следующие средства: классификационные критерии конкретных нозологических форм, анализ которых возможен только на основании результатов тщательного клинического обследования; инструментальная диагностика (традиционная рентгенография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование суставов); лабораторная диагностика (биохимическое, иммунологическое, иммуногенетического исследования), инвазивные методы (артроцентез, артроскопия, биопсия синовиальной оболочки).

Несмотря на широкий арсенал диагностических средств, наличие разработанных критериев и международных рекомендаций, в ранней диагностике и

дифференциальной диагностике артритов существуют объективные трудности. Важнейшим инструментом в практике ревматолога, существенно повышающим вероятность постановки правильного диагноза, является лабораторное обследование пациента.

Лабораторная диагностика. Биомаркеры раннего ревматоидного артрита

Концепция ранних артритов предполагает максимально быструю диагностику суставного синдрома для верификации нозологической формы с определением чувствительных и высокоспецифичных лабораторных показателей (биомаркеров). Кроме подтверждения диагноза, в задачи лабораторной диагностики входит мониторинг активности и тяжести патологического процесса, что позволяет судить о характере течения заболевания, эффективности проводимой терапии, а также прогнозировать развитие и исход заболевания.

Основными биомаркерами рРА являются РФ и АЦЦП.

РФ представляет собой аутоантигены различных классов (IgA, IgM, IgG), направленные против Fc-фрагмента IgG. РФ является наиболее описанным РА-ассоциированным маркером. При наличии РФ в сыворотке крови РА называют серопозитивным, при его отсутствии – серонегативным.

На сегодняшний день убедительно доказано, что РФ недостаточно специфичный показатель (специфичность IgM РФ составляет 80-93%, чувствительность 50-90%). РФ обнаруживается у 60-90% пациентов с развернутым РА и менее чем у 50% пациентов с рРА [16]. Данный маркер может обнаруживаться при заболеваниях легких, аутоиммунных болезнях щитовидной железы, онкологической патологии, системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах. Кроме того, серопозитивными по РФ являются 3-5% здоровых лиц, а у пожилых людей значения серопозитивности увеличиваются и составляют 10-30% [17].

В настоящее время РФ продолжает оставаться биомаркером РА, входит в состав классификационных критериев заболевания. Однако Европейский комитет ESCISIT (European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics) обращает внимание, что РФ может рассматриваться лишь как один из нескольких прогностических маркеров для обнаружения пациентов с персистирующим и/или эрозивным артритом, а также РФ не рекомендуется использовать в качестве диагностического маркера РА, в первую очередь, за счет его низкой специфичности. В настоящее время определение РФ целесообразно на этапе скрининга пациентов с суставным синдромом.

Большое значение в иммунопатогенезе рРА имеют механизмы гуморального иммунитета, в частности продукция иммуноглобулинов и антител – биомаркеров заболевания. Наиболее перспективными для диагностики являются АЦЦП – аутоантитела, относящиеся к классу IgG, направленные против протеинов, содержащих несвойственную человеческому организму аминокислоту цитруллин. АЦЦП представлены тремя генерациями: АЦЦП-1, АЦЦП-2 и АЦЦП-3. К ним относятся также АТ к цитруллинированному виментину, цитруллинированному фибриногену, цитруллинированной α -энолазе, цитруллинированному коллагену II типа, АТ к RA-33 – гетерогенному ядерному нуклеопротеину A2 [55].

В настоящее время процесс цитруллинирования рассматривается как общий признак воспаления и может снижаться под действием глюкокортикоидов, независимо от других противовоспалительных механизмов последних, однако остается неясным, почему антитела к цитруллинированным пептидам обнаруживаются преимущественно при РА.

Цитруллин образуется из типичной для человеческого организма аминокислоты – аргинина в ходе метаболического превращения на фоне повышения экспрессии ферментов, катализирующих данную реакцию – пептидиларгининдезимираз

(PADI), существующих в нескольких разновидностях: PADI 1, PADI 2, PADI 3, PADI 4, PADI 5, PADI 6 [38].

Реакция превращения L-аргинина в цитруллин происходит с участием воды, а продуктом реакции кроме протеина, содержащего L-цитруллин, является аммиак. Представляют интерес исследования, посвященные изучению происхождения антител к цитруллинированным пептидам. Было обнаружено, что периодонтальный эпителий, в котором процесс цитруллинирования является физиологическим, в случае развития периодонтита гистологически сходен с воспаленной синовиальной оболочкой при РА, а процессы цитруллирования, запускаемые при периодонтите могут играть роль в этиологии РА [54].

В роли аутоантигенов для АЦЦП могут выступать любые цитруллинсодержащие белки. Одним из важнейших аутоантигенов, индуцирующих выработку антител к цитруллинированным белкам, является филаггрин. Существует ассоциация между перинуклеарным фактором и профиллагрином, а антиперинуклеарный фактор может реагировать с цитруллинсодержащими пептидами [14].

При РА выявлено высокое содержание цитруллинированного фибронектина, участие которого в патологическом процессе состоит в накоплении во внеклеточном пространстве, например, синовиальной оболочки, где он подвергается цитруллинированию. Для цитруллинированного фибронектина характерно изменение характера взаимодействия с рецепторами, что приводит к модификации ангиогенеза и апоптоза [20].

При серонегативных вариантах РА рекомендуется определять уровень антител к цитруллинированному фибриногену, при этом чувствительность метода составляет 55,8%, а специфичность – 92,6%, а уровень данных антител является предиктором быстрых темпов суставной деструкции [12].

Физиологической мишенью для АЦЦП является цитруллинированный виментин – естественный белок челове-

ческого организма, обнаруженный в синовиальной ткани и способный активно цитруллинироваться [19]. Виментин относится к цитоплазматическим белкам, стабилизирующим клеточную архитектуру. При увеличении концентрации виментина происходит повышение секреции ФНО- α и уменьшается продукция ИЛ-10. Таким образом, виментин, вмешиваясь в баланс про- и противовоспалительных цитокинов, участвует в развитии воспаления, а его концентрации коррелируют с активностью РА [19].

Доказано, что уровень АЦЦП при РА является наибольшим по сравнению с другими заболеваниями суставов, при этом чувствительность метода по различным данным составляет 68-82%, а специфичность для РА равна 96%, что превышает аналогичные показатели в отношении IgM РФ и IgA РФ. При pРА повышенный уровень АЦЦП наблюдается в 90% случаев [36].

Убедительно доказано наличие корреляции между АЦЦП и деструктивными изменениями в суставах при РА, а высокие уровни АЦЦП при pРА являются предикторами быстрой рентгенологической прогрессии заболевания [27].

АЦЦП могут являться прогностическим маркером развития РА, появляясь за несколько лет до развития клинической симптоматики. Исследование крови пациентов с НА на наличие АЦЦП и РФ может быть использовано для прогнозирования трансформации НА в РА.

Несмотря на то, что АЦЦП на сегодняшний день продолжают считаться наиболее специфичным маркером РА, результаты большого числа исследований позволяют внести некоторые коррективы в значения аналитических характеристик данного диагностического показателя. В частности, в итальянской когорте пациентов с РА чувствительность АЦЦП составила 77%, а специфичность 96%. Определение антител к цитруллинированному мутированному виментину (anti-MCV) имело более низкие аналитические характеристики (чувствительность 61% и специфичность

95%); кроме этого, при cut-off (значении показателя, при котором результат исследования оценивается как положительный), рекомендованном производителями тест-систем ($>20\text{Е/мл}$) anti-МСV-позитивными оказались пациенты, инфицированные вирусом Эпштейна-Барра и вирусом гепатита С [29].

Появляются публикации об обнаружении АЦЦП у курильщиков, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [13], воспалительными заболеваниями кишечника [40], туберкулезом и вирусным гепатитом [44]. Низкое содержание АЦЦП выявлено при СКВ [42], инфекционных артритах, псориатическом артрите [45], остеоартрозе, фибромиалгии, синдроме Шегрена [39].

Заключение

Таким образом, при РА основными биомаркерами являются РФ и АЦЦП. Однако продолжается поиск новых лабораторных показателей, которые будут высокоспецифичными для данного заболевания. Наибольшее значение имеют исследования, направленные на новые, ранее не известные механизмы патогенеза. В последние годы в медицине активно развивается направление, связанное с изучением ферментативных свойств сыворотки крови и поликлональных иммуноглобулинов.

Верификация диагноза на ранних стадиях суставного синдрома дает возможность управления патологическим процессом. Активно изучаются особенности иммунопатогенеза ранних стадий суставного синдрома и проводится поиск новых способов дифференциальной диагностики ранних артритов и способов прогнозирования исходов недифференцированного артрита в ревматоидный артрит.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2011 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – 304 с.
2. Каратеев, Д.Е. Основные тенденции и вариативность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №1. – С. 8–14.
3. Каратеев, Д.Е. Современные принципы ведения больных ранним артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Г. Тогизбаев // Русский медицинский журнал – 2008. – Т.16 - №24 – С. 1610-1615.
4. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит: терапевтические проблемы / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова // Врач. – 1999. – № 5. – С. 7–10.
5. Насонова, В.А. Ревматические болезни в России в начале XXI века. / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология – 2003. – № 1. – С. 6–10.
6. Пфлюгер, Б. Оценка глобального бремени костно-мышечных заболеваний / Б. Пфлюгер // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №4. – С. 4–9.
7. Ранняя диагностика ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ) / Д.Е. Каратеев [и др.] // Тер. Архив. – 2008. – №5. – С. 8–13.
8. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) / Е.А. Галушко [и др.] // Тер. Архив. – 2010. – №5. – С. 9–14.
9. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P. 2569–2581.
10. Alterations on peripheral blood B-cell subpopulations in very early arthritis patients / R.A. Moura [et al.] // Rheumatology. – 2010. – Vol. 49. – P. 1082–1092.
11. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity / P.P. Tak [et al.] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P. 217–225.
12. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis / M.M. Nielen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1199–1204.
13. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease? / V. Ruiz-Esquivel [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 31. – P. 1047–1050.
14. Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin / R.M. Hoet [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1991. – Vol. 50. – P. 611–618.
15. Associations of disease activity and treatment with mortality in men with rheumatoid arthritis: results

- from the VARA registry / T.R. Mikuls [et al.] / *Rheumatology* (Oxford). – 2011. – Vol. 50. – P. 101–109.
16. Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis: pathogenetic players and diagnostic tools / G. Steiner [et al.] // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2007. – Vol. 32. – P. 23–35.
 17. Cannella, A.C. Early rheumatoid arthritis: pitfalls in diagnosis and review of recent clinical trials / A.C. Cannella, J.R. O'Del // *Drugs*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1319–1337.
 18. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors / E.A. Leadbetter [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 416. – P. 603–607.
 19. Citrullinated vimentin stimulates proliferation, pro-inflammatory cytokine secretion, and PADI4 and RANKL expression of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis / L. Fan [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 41. – P. 354–358.
 20. Citrullination of fibronectin in rheumatoid arthritis synovial tissue / X. Chang [et al.] // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44 (11). – P. 1374–1382.
 21. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study / J. Van Aken [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 20–25.
 22. Concepts and epidemiology of spondyloarthropathies / J. Sieper [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 401–407.
 23. Cost effectiveness analysis of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. A sustemic review literature / M. Benucci [et al.] // *Int. J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 845–849.
 24. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival / R.A. Moura [et al.] // *Rheumatolog.* – 2011. – Vol. 50. – P. 278–282.
 25. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays / J. Sieper [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 319–327.
 26. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort // S.Varache [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1250–1257.
 27. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis / N. Bizzaro [et al.] // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 1089–1093.
 28. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH) / C. Alves [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1645–1647.
 29. Diagnostic value of anti-mutated citrullinatedvimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: An Italian multicentric study and review of the literature / E. Bartoloni [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2012. – Vol. 11. – P. 815–820.
 30. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 290–297.
 31. Early rheumatoid arthritis: concept / L.M. Mota [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56. – P. 227–229.
 32. Early treatment in early undifferentiated arthritis / I. Olivieri [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 11. – P.589–592.
 33. Ectopic lymphoid structures support on going production of class switched autoantibodies in rheumatoid synovium / F. Humby [et al.] // *PLoS Med.* – 2009. – Vol. 6. – P. 229–237.
 34. Effect of adherence to European treatment recommendations on early arthritis outcomes: data from the ESPOIR cohort / C. Escalas [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1803–1808.
 35. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 34–45.
 36. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages / E.R. Vossenaar [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 373–381.
 37. Expression of interferon-gamma(IFN-gamma), IL-10, IL-12 and transforming growth factor-beta (TGF-beta) mRNA in synovial fluid cells from patients in the early and late phases of rheumatoid arthritis / A. Bucht [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 357–367.
 38. Fisher, B.A. Inhibiting citrullination in rheumatoid arthritis: taking fuel from the fire / B.A. Fisher, P.J. Venables // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14. – P. 108.
 39. Gottenberg J.E., Migot S., Nicaise-Rolland P. et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogrens syndrome / J.E. Gottenberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 34. – P. 456–458.
 40. Haga, H. G. Prevalence of IgA class antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with inflammatory bowel disease (IBD) / H. J. Haga, O. Palm, E. Peen // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30. – P.955–957.
 41. Hazes, J.M. The epidemiology of early

- inflammatory arthritis // J.M. Hazes, J.J. Luime // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 381–390.
42. Hoffmann I.E.A., Peene I., Cebecauer L., et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus / I.E. Hoffmann [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 330–332.
 43. Kwiatkowska, B. Reactive arthritis / B. Kwiatkowska, A. Filipowicz-Sosnowska // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* – 2009. – Vol. 119. – P. 60–65.
 44. Lima, I. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases--a systematic review / I. Lima, M. Santiago // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1345–1351.
 45. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1145–1149.
 46. Presence of lymphocytes aggregates in the synovium of the patients with early arthritis in relationship to diagnosis and outcome: is it a constant feature over time? / M.G. van de Sande [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 700–703.
 47. Reneses, S. Comparison of the 1987 ACR criteria and the 2010 ACR/EULAR criteria in an inception cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis / S. Reneses, L. Pestana, A. Garcia // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 417–420.
 48. Rheumatoid arthritis / L. Carmona [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 733–745.
 49. Synovial fluid leukocyte apoptosis is inhibited in patients with very early rheumatoid arthritis / K. Raza [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. R120.
 50. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // *Ann. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.
 51. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
 52. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis / H.M. Hulsmans [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1927–1940.
 53. The differential expressions of 78-kDa glucose-regulated protein of infiltrating plasma cells in peripheral joints with the histopathological variants of rheumatoid synovitis / W. Dong [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11. – P. R4.
 54. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation / W. Nesse [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 599–607.
 55. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / E.J. Kroon [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1831–1835.

Поступила 23.04.2013 г.

Принята в печать 05.09.2013 г.

Сведения об авторах:

Волкова М.В. – ассистент кафедры госпитальной терапии УО «ВГМУ»;

Кундер Е.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО».