

РОЛЬ АНТИЦИТРУЛЛИНОВЫХ АНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

[Л.В. Сизова](#)

*ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития Российской Федерации (г. Оренбург)*

Проведена оценка диагностической значимости антител к циклическому цитруллинированному пептиду при диагностике раннего ревматоидного артрита. Чувствительность и специфичность этого маркера составила 40 и 94,7 % соответственно. Определение его позволяет поставить диагноз у 40 % больных без ревматоидного фактора по результатам рутинного для большинства лечебных учреждений латекс-теста.

Ключевые слова: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, диагностика, ранний ревматоидный артрит

Сизова Людмила Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития, e-mail: lusizova@yandex.ru

Введение. В 2010 году рабочая группа Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) и Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR) разработала новые классификационные критерии для ревматоидного артрита (РА) [1], чтобы помочь идентифицировать его у больных с ранним недифференцированным синовитом и своевременно назначить болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты, предупреждающие развитие персистирующего и/или эрозивного артрита. Чтобы диагностировать у пациента «определенный РА», среди классификационных критериев предложен серологический тест на ревматоидный фактор (РФ) или антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Изучение значимости последних является одной из актуальных задач ревматологии.

Целью работы явилось изучение значимости АЦЦП в диагностике раннего РА.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были использованы данные 44-х больных с ранним артритом. Критериями включения больных в исследование были: 1) возраст больных 18 лет и старше, 2) клиническое подозрение на РА по критериям EULAR (2002) [3] или стойкий артрит/артралгия (≥ 6 недель), 3) длительность болезни не более 1 года, 4) письменное согласие больного на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: 1) наличие достоверного диагноза другого ревматического заболевания до начала исследования, 2) выраженные нарушения функции внутренних

органов, активные гепатит, туберкулез, заболевания в стадии декомпенсации, 3) онкологические заболевания в анамнезе, 4) беременность, 5) отказ больного участвовать в исследовании. Срок наблюдения составил 24 месяца. Лечение проводили в зависимости от установленного диагноза: больных РА — нестероидными противовоспалительными (НПВП) и болезнь-модифицирующими препаратами, больных с еще не уточненным диагнозом — НПВП.

Больным проводили общепринятое в ревматологии клиническое и лабораторное обследование, инструментальные исследования (рентгенография суставов, ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов и внутренних органов). Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с использованием анкет: Health Assessment Questionnaire (HAQ) – «Опросник оценки здоровья», 36-Item Short-Form (SF-36) — «Короткая версия опросника здоровья-36» и Quality of Life-Rheumatoid Arthritis Scale (QOL-RA Scale) – «Шкала Качество Жизни – Ревматоидный Артрит». Число эрозий во II–IV пястно-фаланговых (ПЯФ) суставах кистей учитывалось по данным УЗИ суставов для оценки деструктивных изменений.

Выявление С-реактивного белка (С-РБ) и ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке у всех больных проводили с помощью латекс-теста (диагностические наборы реагентов «CRP-Latex» и «RefaTex-Dac» фирмы DAC-SpectroMed s.r.l., Молдова). Для определения в сыворотке титров иммуноглобулинов М РФ (IgM-РФ) у 33 (75 %) больных и АЦЦП у 44 (100 %) пациентов применяли метод непрямого твердофазового иммуноферментного анализа Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (нормальный уровень 0–20 Ед/мл) с использованием коммерческих наборов реагентов «Orgentec Diagnostica» (Германия) на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 2100» (США). У 11 (25 %) больных проводили определение содержания в сыворотке общего РФ иммунотурбидиметрическим методом (нормальные значения 0–14 Ед/мл). Перечисленные выше иммунологические исследования проводили согласно инструкциям фирм-производителей наборов реагентов.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., США, 2001). Использовали методы описательной статистики, тест ранговых корреляций Спирмена, непараметрический U-критерий Манна-Уитни, тест Вилкоксона. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость, диагностическая эффективность были определены для АЦЦП по стандартным формулам [2]. Различия между показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди больных с позитивными результатами на АЦЦП после первого визита диагноз РА (1 — вероятный) был установлен только у 6 пациентов (табл. 1). Всего исходно РА был диагностирован у 12 (27,3 %) больных. После проведения тестов на АЦЦП, IgM-РФ, рентгенологического, УЗИ суставов диагноз РА был установлен еще у 12 (в трех случаях — вероятный) из 29 больных с недифференцированным артритом (в Международной классификации болезней диагноз идет под рубрикой «неуточненный артрит»). У одной больной предварительный диагноз «реактивный артрит» был изменен на РА. По результатам наблюдения, из 44 больных, взятых в исследование с ранним артритом и обследованных на АЦЦП, 25 (56,8%) имели РА.

Среди остальных 19 (43,2 %) больных 8 имели реактивный артрит, 4 — остеоартроз, по одному больному — подагру, В12-дефицитную анемию, гипермобильный синдром, системную красную волчанку (СКВ). У трех больных сохранился диагноз «неуточненный артрит», так как две пациентки отказались от явок на контрольные осмотры, у одной больной поражение суставов развивалось по типу псориатической артропатии, однако псориаз кожи за 24 месяца наблюдения у нее не выявили.

Таблица 1

Частота позитивных и негативных результатов обследования на АЦЦП в сыворотке у больных ранними артритами в начале наблюдения (n = 44)

Предварительный диагноз	Число больных, n (%)	АЦЦП-позитивные, n (%)	АЦЦП-негативные, n (%)
РА	8 (18,2)	5 (62,5)	3 (37,5)
Вероятный РА	4 (9,1)	1 (25)	3 (75)
Реактивный артрит	2 (4,5)	1 (50)	1 (50)
Неуточненный артрит	30 (65,9)	4 (13,3)	26 (86,7)
Всего	44 (100)	11 (25)	33 (75)

В целом, в анамнезе позитивные результаты на наличие АЦЦП в сыворотке были получены у 10-ти из 25-ти больных ранним РА и у одной из 19-ти больных с другими диагнозами или НА. Предварительный диагноз реактивного артрита у последней больной через 3 месяца наблюдения был изменен на СКВ.

Среди больных ранним РА в зависимости от позитивного или негативного результата теста на АЦЦП были выделены 2 группы (табл. 2). Различия в медианах титра АЦЦП между двумя группами больных ранним РА были высоко статистически значимыми: 443,9 против 5 Ед/мл ($p = 0,000032$). Высокопозитивные результаты (трехкратное превышение нормальных значений) имели 9 (90 %) из 10-ти больных с АЦЦП-позитивным артритом. Максимальный титр достигал 1543 Ед/мл.

Острый дебют артрита, длительная утренняя скованность, высокий уровень С-РБ преобладали в группе больных с позитивными результатами на АЦЦП.

Титры АЦЦП не имели корреляционных связей с DAS28 (активностью заболевания), рентгенологической стадией РА, числом эрозий в ПЯФ суставах по данным УЗИ, функциональным классом нарушений и суммарными показателями опросников КЖ.

Сильная корреляционная связь между полом и титрами АЦЦП в группе АЦЦП-позитивных больных имела статистическую значимость ($R = 0,71$, $p = 0,0184$). Показатели АЦЦП у женщин превышали аналогичные показатели у мужчин в 5,6 раза. Титры IgM-РФ в группе АЦЦП-позитивных больных были в 6,8 раза выше, чем в группе АЦЦП-негативных пациентов. У 40 % больных с РФ-негативным артритом по результатам латекс-теста был выявлен повышенный уровень АЦЦП.

Таблица 2

Демографические, клиничко-лабораторные, инструментальные параметры и показатели КЖ больных ранним РА с позитивными и негативными результатами теста на АЦЦП

Параметры	Результаты тестов на АЦЦП (n = 25)	
	Позитивные (n = 10; 40 %)	Негативные (n = 15; 60 %)
Возраст, годы	52 (36–57) ^a	51 (49–55) ^a
Пол (м : ж)	3 : 7	1 : 14
Число сопутствующих заболеваний	2,5 (1–8) ^a	4 (4–7) ^a
Начало артрита: острое	9 (90 %) ^c	7 (46,7 %) ^{c*}
постепенное	1 (10 %) ^c	8 (53,3 %) ^{c*}
Длительность артрита (месяцы)	6,25 (2–8,25) ^a	4 (3–10) ^a
Длительность утренней скованности (мин)	720 (30–900) ^a	30 (10–30) ^{a*}
Число болезненных суставов (0–68)	20,5 (6–37) ^a	12 (7–32) ^a
Число припухших суставов (0–66)	17,5 (7–28) ^a	8 (2–17) ^a
Индекс Ричи (0–78)	11 (5–25) ^a	13 (6–23) ^a
Оценка состояния здоровья по ВАШ пациентом (0–100 мм)	54,2 (36,2–74,6) ^a	58,2 (51,2–83,9)
Оценка состояния здоровья по ВАШ врачом (0–100 мм)	53,0 (34,2–64,9) ^a	59,3 (47,1–75,6) ^a
Боль в суставах по ВАШ (0–100 мм)	62,3 (34,7–81,3) ^a	63,6 (57,1–90,6) ^a
СОЭ (мм/час)	19 (9–20) ^a	9 (6–15) ^a
С-РБ (0–3 балла)	2 (1–2) ^a	1 (0–2) ^{a*}
DAS28 (баллы)	5,27 ± 1,75 ^b	4,81 ± 1,36 ^b
IgM-РФ (Ед/мл)	71,9 (32,8–292,9) ^a	10,6 (4–22) ^{a*}
Рентгенологическая стадия РА (0–II)	1 (1–2) ^a	1 (0–1) ^a
Число эрозий во II–IV ПЯФ суставах по данным УЗИ	2,5 (2–4) ^a	3 (2–4) ^a
Функциональный класс (I–IV)	3 (1–3) ^a	2 (1–2) ^a
Индекс HAQ (баллы)	1,5 (0,625–2,875) ^a	1,25 (0,625–2,25) ^a
SF-36 (баллы): физический компонент здоровья	28,2 (23,8–34,5) ^a	30,5 (26,9–33,6) ^a
психологический компонент	42,1 (38,6–54,7) ^a	38,6 (25,9–50,4) ^a
Суммарная шкала QOL-RA Scale	5,125 (4,125–6,625) ^a	5,375 (4,125–5,625) ^a

Примечание: а медиана (Me) (интерквартильный интервал между 25-м и 75-м процентилями (Q25—Q75); b среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD), cп (%), *статистически значимые различия между группами с позитивными и негативными результатами теста на АЦЦП (p < 0,05)

Одновременно позитивные результаты латекс-теста на РФ и теста на АЦЦП были получены только у двух больных. С учетом и качественного латекс-теста, и количественных тестов на общий РФ и IgM-РФ все пациенты в группе АЦЦП-позитивных больных имели РФ-позитивный артрит, тогда как в группе АЦЦП-негативных пациентов его имели только 4 (26,7 %) пациента. Несмотря на то, что в нашем наблюдении все АЦЦП-позитивные больные были одновременно РФ-позитивными, рекомендовать определение только одной из разновидностей антител невозможно. Причина этому — учет в новых классификационных критериях ACR/EULAR 2010 для РА не только положительного серологического результата, но и кратности превышения нормальных значений АЦЦП и РФ, вносящей вклад в общий суммарный балл $\geq 6/10$ для классификации больного как имеющего «определенный РА». Так, для одного больного с низкопозитивными АЦЦП в нашем исследовании серологическая оценка возросла с 2-х до 3-х баллов за счет высокопозитивных IgM-РФ. У трех больных с низкопозитивными IgM-РФ были выявлены высокопозитивные АЦЦП. А в группе АЦЦП-негативных больных 4 пациента получили 2 балла за счет низкопозитивных результатов тестов на РФ/IgM-РФ.

Все больные с позитивным титром АЦЦП имели С-РБ. У АЦЦП-негативных больных С-РБ был выявлен в 60 % случаев. Из внесуставных проявлений статистически значимую корреляционную связь с позитивным титром АЦЦП имела только лимфаденопатия ($R = 0,64$, $p = 0,0464$).

Чувствительность АЦЦП для больных ранним РА составляла всего 40 %. В то же время специфичность достигала 94,7 %. Положительная прогностическая значимость соответствовала 90,9 %, отрицательная прогностическая значимость — 54,6 %, диагностическая эффективность (точность) — 63,6 %. Наши данные по чувствительности и специфичности АЦЦП при диагностике раннего РА согласуются с результатами, полученными V.P. Nell [4], R. Golbach-Mansky, K. Raza и соавт. [5], которые составляют 41–48 и 91–98 % соответственно.

Выводы. Чувствительность АЦЦП в диагностике раннего РА низкая (40 %), тем не менее, специфичность данного маркера высокая — 94,7 %. Позитивный статус по АЦЦП позволяет поставить диагноз у 40 % больных с РФ-негативным артритом по результатам рутинного для большинства лечебных учреждений латекс-теста. Одновременное определение титров АЦЦП и РФ/IgM-РФ рекомендуется по причине индивидуальных различий в кратности превышения их нормальных значений, учитываемой в баллах, согласно новым классификационным критериям ACR/EULAR 2010 для РА.

Список литературы

1. Aletaha D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 62, N. 9. — P. 1580–1588.
2. Elavunkal J. [Screening and Diagnostic Tests](http://emedicine.medscape.com/article/773832-overview) / J. Elavunkal, R. H. Sinert // EMedicine [Electronic resource]. — 2009. — Mode of access : <http://emedicine.medscape.com/article/773832-overview>
3. Emery P. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery, F. C. Breedveld, M. Dougados [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, N. 4. — P. 290–297.
4. Nell V. P. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / V. P. Nell, K. P. Machold, T. A. Stamm [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64, N 12. — P. 1731–1736.
5. [van Steendam K.](#) The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis / K. [van Steendam, K.](#) Tilleman, D. Deforce // [Rheumatology \(Oxford\)](#). — 2011. — Vol. 50, N. 5. — P. 830–870.

ROLE OF ANTICITRULLINATED ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF THE EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

L.V. Sizova

SBEI HPE «Orenburg State Medical Academy» of Ministry of public health and social development of Russian Federation (c. Orenburg)

The assessment of the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis has been done. The sensitivity and specificity of this marker were 40 and 94.7% respectively. Its definition allows diagnosing the rheumatoid arthritis in 40% of patients without rheumatoid factor on the results of the routine latex test for most hospitals.

Keywords: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, diagnosis, early rheumatoid arthritis

About authors:

Sizova Lyudmila Viktorovna — candidate of medical sciences, assistant professor of polyclinic therapy chair SEI HPE «Orenburg State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: lusizova@yandex.ru

List of the Literature:

1. Aletaha D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 62, N. 9. — P. 1580–1588.
2. Elavunkal J. Screening and Diagnostic Tests / J. Elavunkal, R. H. Sinert // *EMedicine* [Electronic resource]. — 2009. — Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/773832-overview>
3. Emery P. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery, F. C. Breedveld, M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61, N. 4. — P. 290–297.
4. Nell V. P. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / V. P. Nell, K. P. Machold, T. A. Stamm [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, N 12. — P. 1731 — 1736.
5. van Steendam K. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis / K. van Steendam, K. Tillemans, D. Deforce // *Rheumatology (Oxford)*. — 2011. — Vol. 50, N. 5. — P. 830–870.