

Н.А. Мартусевич

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра кардиологии
и внутренних болезней,
Минск, Беларусь

Е. А. Дмитриева

Учреждение здравоохранения
«6-я городская
клиническая больница»,
Минск, Беларусь

Н.П. Митьковская

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра кардиологии
и внутренних болезней,
Минск, Беларусь

УДК 616.72-002.77-052-092.4

Клинико-иммунологические особенности и артрологический статус родственников пациентов 1-й и 2-й степеней родства, страдающих ревматоидным артритом (результаты пилотного исследования)

Ключевые слова: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АЦЦП позитивный клинический субтип ревматоидного артрита, антитела к цитруллинированному виментину, доклиническая стадия ревматоидного артрита, родственники пациентов первой и второй степеней родства, ревматоидный фактор.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Мартусевич Н.А., Дмитриева Е.А., Митьковская Н.П. Клинико-иммунологические особенности и артрологический статус родственников пациентов 1-й и 2-й степеней родства, страдающих ревматоидным артритом (результаты пилотного исследования). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 105–111.

Цель

Изучить клинико-иммунологические особенности и артрологический статус родственников пациентов 1-й и 2-й степеней родства, страдающих ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

Обследовано 49 родственников 1-й и 2-й степеней родства пациентов с РА, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Средний возраст обследуемых составил $49,8 \pm 24,3$ лет, в исследуемой группе доминировали лица женского пола – 61,2% (n=30); на долю мужчин приходилось 38,8% (n=19). Всем лицам, включенным в группу исследования, было выполнено артрологическое обследование, определены уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, ревматоидного факто-

ра (РФ), антител к цитруллинированному виментину (АЦВ) и АЦЦП. По показаниям проведено магнитно-резонансное томографическое исследование суставов кистей и стоп (МРТ); рентгенологическое исследование кистей и стоп.

Результаты

Жалобы на боль в суставах были отмечены у 13 (26,5%) обследуемых; утренняя скованность до 30 минут присутствовала у 4 пациентов (8,2%); более 30 минут у 1 обследуемого (2,0%). Болезненность/припухлость в суставах выявлена у 15 пациентов (30,6%). Позитивными по АЦЦП или АЦВ были 20 лиц (40,8%); повышенный уровень АЦЦП был определен у 5 человек (10,2%), АЦВ – у 19 обследуемых (38,8%); АЦЦП и АЦВ у 4 родственников (8,2%); СРБ – у 1 пациента (4,1%), РФ был отрицательным у всех обследуемых. В 55,0% случаев (n=11) позитивность по какому-либо

иммунологическому маркеру сопровождалась наличием суставного синдрома и в 45,0% случаев (n=9) носила бессимптомный характер. МРТ позволило выявить наличие изменений в 20,4% случаев (n=10). Их них: эрозии были обнаружены у 8 из 15 пациентов с суставным синдромом (53,3%); наличие синовита – у 9 пациентов (60,0%), признаки внутрикостного отека в 26,6% случаев (n=4).

Заключение

Подтверждена важность проведения целенаправленного обследования родственников пациентов с АЦЦП позитивным субтипом РА вследствие выявления у них в значительном проценте случаев субклинических признаков поражения суставов и иммунологических нарушений.

N.A. Martusevich

Educational Institution
«Belarusian State Medical University»;
Department of Cardiology and Internal Diseases,
Minsk, Belarus

E.A. Dmitrieva

Healthcare Institution
«Clinical hospital No.6»,
Minsk, Belarus

N.P. Mitkovskaya

Educational Institution
«Belarusian State Medical University»;
Department of Cardiology and Internal Diseases,
Minsk, Belarus

Clinical and Immunological Features and Arthritic Status of Patients' Relatives with First and Second Degree of Kinship Suffering from Rheumatoid Arthritis (Results of the Pilot Study)

Key words: cyclic citrullinated peptide, ACCP positive clinical subtype of RA, antibodies against citrulline vimentin, pre-clinical stage of RA, patients' relatives with first and second degree of kinship, rheumatoid factor.

FOR REFERENCES. Martusevich N.A., Dmitrieva E.A., Mitkovskaya N.P. Clinical and immunological features and arthritic status of patients' relatives with first and second degree of kinship suffering from rheumatoid arthritis (Results of the pilot study). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 106–111.

Purpose

To examine the clinical and immunological features and arthritic status of patients' relatives with first and second degree of kinship suffering from rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods

Forty-nine relatives of the 1st and 2nd degree of kinship of RA patients, positive for antibodies to the cyclic citrullinated peptide (ACCP), were examined. The mean age was $49,8 \pm 24,3$ years; 61,2% (n=30) were females. Arthrologic examination, levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein, rheumatoid factor (RF), antibodies to citrulline vimentin (MCV) ACCP, antinuclear antibodies were determined in all individuals, included into this study. According to the indications - magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray examination of the hands and feet joints were performed.

Results

Pain in the joints was noted in 13 (26,5%) subjects; morning stiffness up to 30 minutes was present in 4 patients (8,2%);

more than 30 minutes for 1 subject (2,0%). Tenderness and swelling in the joints were detected in 15 patients (30,6%). 20 subjects (40,8%) were positive for ACCP or MCV: increased level of ACCP was determined in 5 people (10,2%), MCV - in 19 subjects (38,8%); ACCP and MCV in 4 relatives (8,2%); CRP - in 1 patient (4,1%), RF was negative for all subjects. In 55% of cases (n=11) a positive immunological marker was accompanied by the presence of an articular syndrome and in 45% of cases (n=9) it was asymptomatic. MRI revealed the presence of changes in 20,4% of cases (n=10). Erosion was found in 8 of 15 patients with joint syndrome (53,3%); presence of synovitis - in 9 patients (60,0%), signs of bone edema - in 26,6% of cases (n = 4).

Conclusion

We detected a significant percentage of subclinical signs of joint damage and immunological disorders in relatives of the patients with ACCP positive subtype of RA. It confirms an important role of examining relatives of ACCP positive patients.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и частым системным поражением внутренних органов. Болезнь отличается неуклонно прогрессирующим характером течения, приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов [1].

Ключ к успешному решению проблемы РА лежит в максимально ранней диагностике заболевания. Сроки верификации диагноза и назначение терапии напрямую определяют дальнейший прогноз пациентов в отношении характера течения заболевания, трудоспособности и жизнедеятельности [2].

В последние годы пристальное внимание ревматологов всего мира приковано к изучению доклинической стадии ревматоидного артрита. «Субклинически» текущий иммунопатологический процесс, как показал ряд исследований, развивается уже задолго до появления первых клинических проявлений артрита [3]. У лиц, в последующем заболевших РА, иммунологические нарушения, характерные для данного заболевания в виде повышения уровней ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к цитруллинированному виментину (АЦВ) обнаруживаются задолго до появления первых клинических симптомов болезни [4, 5].

Итогом активного изучения Европейской рабочей группой доклинической стадии заболевания стала разработка клинических рекомендаций по данному вопросу, которые определили само понятие доклинического РА, его стадий с учетом наличия/отсутствия генетических маркеров, иммунологических показателей (АЦЦП, РФ), клинических характеристик (наличия/отсутствия суставного синдрома) и структурных изменений (по данным ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии, рентгенографии суставов) [6]. Несмотря на определенные успехи в понимании механизмов формирования РА, значительная часть вопросов, имеющих отношение к стратегии ведения пациентов на доклинической стадии до настоящего времени остается нерешенной. Назначать ли активно фармакотерапию пациентам на доклинической стадии заболевания? Если – «да», то какой категории

пациентов и в каких случаях? Возможно ли предотвратить развитие РА на этой стадии болезни? Одинаково ли протекает доклиническая стадия заболевания у АЦЦП позитивных и АЦЦП негативных пациентов? Эти и другие вопросы нуждаются в уточнении и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении.

В реальной клинической практике выявление лиц с доклинической стадией РА представляет значительные сложности вследствие отсутствия, в ряде случаев, на самых ранних этапах болезни отчетливых клинических проявлений. Пациентов могут беспокоить летучие боли в суставах, либо суставной синдром может вообще отсутствовать, а иммунологические нарушения в виде повышенных уровней АЦЦП, РФ стать случайной находкой в результате обследования пациента по поводу другого заболевания.

Наличие наследственной предрасположенности в развитии РА делает возможным целенаправленное изучение болезни на доклинической стадии путем активного обследования родственников пациентов, страдающих данной патологией. Выбор для исследования когорты родственников пациентов с АЦЦП позитивным субтипом РА, значительно повышает вероятность правильной трактовки целенаправленно выявленных у них субклинических симптомов и иммунологических изменений в качестве возможной предстadium РА.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей и артрологического статуса родственников пациентов 1-й и 2-й степеней родства, страдающих ревматоидным артритом

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование было проведено на базе УЗ «6-я городская клиническая больница», г Минск. В исследование было включено 49 родственников 1-й и 2-й степеней родства пациентов с АЦЦП позитивным субтипом РА, которые проходили лечение в ревматологическом отделении в период с 2014 по 2015 годы. Основные характеристики обследуемой когорты представлены в таблице 1.

Средний возраст на момент включения в исследование составил $49,8 \pm 24,3$ лет, в исследуемой выборке доминировали лица

Таблица 1.
Основные характеристики родственников пациентов с АЦЦП позитивным субтипом ревматоидного артрита

Показатель	Значение (n=49)
Возраст, лет	49,8(24,3)
Пол, м/ж	19/30 (38,8%/61,2%)
Число лиц 1-й степени родства, %	29 (59,2%)
Число лиц 2-й степени родства, %	20 (40,8%)
Наличие сопутствующих заболеваний %	15(30,6%)
Синдром гипермобильности суставов, %	10(20,4%)
Остеоартроз, %	5 (10,2%)

женского пола; доля родственников 1-й степени родства составила 59,2%, второй степени родства - 40,8%. Треть обследуемых имели сопутствующие заболевания суставов: синдром гипермобильности (20,4%) и остеоартроз (10,2%).

У всех родственников пациентов с РА уточнялся характер жалоб, собирался анамнез заболевания, проводилось артрологическое обследование. При наличии болевого синдрома, уточнялся его характер, длительность, наличие/отсутствие утренней скованности, ее продолжительность. Особое внимание при сборе анамнеза уделялось изучению наследственного анамнеза, наличию вредных привычек – таких, как курение, употребление алкоголя; уточнялись сопутствующие заболевания. Заполнялась артрограмма и проводился подсчет числа припухших (ЧПС) и числа болезненных суставов (ЧБС).

У всех обследуемых родственников при поступлении определялись уровни С-реактивного белка (СРБ), РФ, АЦВ и АЦЦП. Для исключения дебюта других ревматических заболеваний, сопровождающихся повышением уровней иммунологических маркеров при наличии суставного синдрома проводилось исследование уровня антинуклеарных антител на Her-2 клетках методом непрямой иммунофлуоресценции. Диагностическим считался титр выше 1:320.

Определение РФ проводилось полуколичественно традиционной методикой (латекс-тест); антител к циклическому цитруллинированному пептиду, виментину – методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе плащечного типа BrioSirioSeac (Италия) с применением реагентов ELISA»EUROIMMUN» (АЦЦП) и «ORGENTEC» (Виментин). Уровень cut-off для АЦЦП составил 5 Ед/мл; АЦВ – 20 МЕ/мл.

При наличии суставного синдрома всем обследуемым проводилось стандартное

рентгенологическое обследование и, в случае отсутствия изменений, выполнялось магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование вовлеченных (по результатам проведения объективного обследования) суставов. Исследование проводилось на аппарате Magnetom Essenza мощностью 1,5 Тл. Использовались корональная и трансверзальная плоскости, режимы T1ВИ, T2ВИ, tirm. Синовит определялся, как расширение синовиального пространства сустава с наличием избыточного жидкостного компонента, по сравнению с неизменной синовиальной оболочкой; эрозия – как краевое повреждение кости суставной локализации, с типичными характеристиками сигнала, визуализируемое в двух плоскостях, с наличием дефекта коркового слоя хотя бы в одной плоскости; внутрикостный отек – как поражение губчатого вещества кости без четкого наружного контура и повышенными сигнальными характеристиками сигнала. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета данных Excelи пакетов программы STATISTICA (версия 7,0) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Отклонения от нормального распределения считали существенными при значении $p < 0,05$. Данные приведены в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), медианы (25–75 квартили).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования факт курения был выявлен у трети родственников пациентов, страдающих РА (30,6%; $n=15$) и у 6,1% ($n=3$) курение было отмечено в анамнезе (таблица 2). Средняя продолжительность курения в исследуемой выборке составила $12,3 \pm 6,1$ лет; количество выкуриваемых сигарет – $12,3 \pm 4,7$ штук в сутки.

Значимая роль курения в механизмах развития и прогрессирования РА в настоящее время не вызывает сомнений [7]. С курением связывают повышенную продукцию антицитруллиновых антител, ревматоидного фактора [8]. Особенно эта взаимосвязь прослеживается у лиц, имеющих наследственную предрасположенность (общий эпигенотип – SE). У людей с аллелями риска развития РА – HLA-DRB1, курение является триггером для продукции АЦЦП и, в последующем,

развития РА [9]. Значение для развития болезни может иметь также курение, имевшее место в анамнезе. Для когда-либо куривших, по результатам недавно проведенного исследования, отношение шансов развития РА составило 1,7 (95% ДИ; 1,2–2,3) у женщин и 1,9 (95% ДИ; 1,0–3,5) у мужчин. Повышенный риск очевиден у курящих более 20 лет при курении 6–9 сигарет в день и остается таковым в течение 10–19 лет после прекращения курения [10].

С курением также ассоциируют более агрессивное течение болезни с быстрым развитием структурных изменений в суставах [11].

Напротив, с употреблением алкоголя в малых и умеренных дозах связывают снижение риска развития РА [12]. Согласно результатам недавно проведенного исследования женщины, употребляющие небольшие и умеренные дозы алкоголя имели на 19% более низкий риск развития РА в сравнении с лицами женского пола, которые не употребляли алкоголь. Независимо от пола 10-летний период употребления алкоголя в умеренных и низких дозах снижал риск развития заболевания на 17% [12]. По результатам проведенных нами исследований, алкоголь в дозе 1 дринок и менее употребляли 40,8% (n=20) родственников больных пациентов.

Среди пусковых моментов в развитии заболевания обсуждается возможная роль факторов микробного происхождения, которые у лиц с наследственной предрасположенностью способны изменять реактивность иммунной системы и в комбинации с другими факторами запускать иммунопатологический процесс [13]. Мы проанализировали склонность обследуемых к простудным заболеваниям.

Удельный вес лиц, склонных к простудным заболеваниям (3–4 раза в год) составил 12,2% (n=6). Среди сопутствующих заболеваний, которые были выявлены у 15 человек (30,6%); у 10 (20,4%) были очаги хронической инфекции. Хронический тонзиллит выявлен 5 (10,2%); хронический пиелонефрит и хронический бронхит – у 2 (4,1%); и хронический цистит у 1 пациентки (2,05%).

Важным фактором, повышающим вероятность развития доклинической стадии РА у родственников пациентов является наличие суставного синдрома. На момент включения в исследование жалобы на боль в суставах предъявляли 26,5% (n=13) обследуемых.

Параметры		Результат, (n=49)
Курение, %	на момент обследования	15 (30,6%)
	в анамнезе	3 (6,1%)
Продолжительность курения, лет M (SD)		12,3 (6,1)
Количество выкуриваемых сигарет, штук/сутки M (SD)		12,3 (4,7)
Алкоголь, %		20 (40,8%)
Склонность к простудным заболеваниям (3-4 раза в год), %		6 (12,2%)
Боль в суставах на момент осмотра, %		13(26,5%)
Скованность, мин	Менее 30 мин, %	4 (8,2%)
	Более 30 мин, %	1 (2,0%)
Удельный вес пациентов, имеющих при осмотре болезненные суставы, %		15(30,6%)
Удельный вес пациентов, имеющих при осмотре припухшие суставы, %		3 (6,1%)
ЧБС (n=15), M (SD)		2,3(0,5)
ЧПС (n=3), M (SD)		1,1(0,4)

Болевой синдром носил нестойкий эпизодический характер: у 3 пациентов (6,1%) он соответствовал воспалительному типу (с преобладанием боли в ночное время под утро), у 5 пациентов (10,2%) болевой синдром, который возникал эпизодически, был ассоциирован с движениями и в 10,2% случаев (n=5) носил неопределенный характер. Жалобы на наличие утренней скованности до 30 минут присутствовали у 4 пациентов (8,2%); более 30 минут у 1 обследуемого.

Результаты проведения объективного обследования суставов выявили вовлечение их в процесс в 30,6% (n=15) случаев, что несколько превышает число лиц, которые предъявляли жалобы на боли в суставах 13 (26,5%).

Число болезненных суставов (ЧБС) при проведении объективного обследования колебалось от 1 до 4 и составило 2,3(0,5); число припухших суставов – 1,1(0,4). Следует отметить, что вовлечение в процесс суставов, основанное на наличии у пациентов жалоб на боли в суставах было подтверждено результатами объективного обследования у 8 обследуемых (61,5%); у 5 лиц (58,5%), с болевым синдромом, результаты обследования носили негативный характер. В 7 из 15 случаев (46,6%) пациенты не предъявляли суставных жалоб.

Полученные результаты соотносятся с литературными данными о том, что интервал времени от момента вовлечения суставов в патологический процесс до появления первых клинических симптомов у пациентов с РА колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев [14]. Это объясняет несоответствие между числом лиц, предъявляющими

Таблица 2. Некоторые клико-эпидемиологические данные обследования родственников пациентов с АЦЦП позитивным субтипом ревматоидного артрита

Примечание: ЧБС- число болезненных суставов; ЧПС- число припухших суставов

Таблица 3.
Результаты иммунологического обследования родственников 1-й и 2-й степени родства пациентов с РА

Примечание:
РФ-ревматоидный фактор;
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АЦВ- антитела к цитруллинированному виментину, СРБ- С-реактивный белок

Параметры	Результат, (n=49)
Повышен уровень РФ, %	0
Повышен уровень АЦЦП, %	5 (10,2%)
Повышен уровень АЦВ, %	19 (38,8%)
Повышен уровень СРБ, %	1 (2,0%)
Повышен уровень АЦЦП, АЦВ, %	4 (8,2%)

жалобы на боль в суставах и результатами объективного обследования.

Таким образом, результаты проведенного обследования родственников пациентов, страдающих РА, позволили выявить у них в значительном проценте случаев наличие факта курения (30,6% лиц), а также симптомы вовлечения в процесс костно-суставной системы (30,6%). Было отмечено несоответствие характера жалоб обследуемых лиц и результатов объективного осмотра: отсутствие жалоб на боли в суставах не исключало их вовлечение в патологический процесс; наличие жалоб на боли в суставах, напротив, не всегда свидетельствовало о их поражении.

У лиц обследуемой когорты было выполнено иммунологическое обследование с определением уровней СРБ, РФ, АЦЦП, АЦВ. Результаты представлены в таблице 3.

Иммунологические нарушения в виде повышения уровней АЦЦП и/или АЦВ были выявлены у 40,8% (n=20) родственников пациентов с РА. АЦЦП были позитивными

Таблица 4.
Соотношение иммунологических нарушений и болевого синдрома у родственников пациентов с РА

Примечание:
АЦЦП- антитела к циклическому цитруллинированному пептиду;
АЦВ- антитела к цитруллинированному виментину

Параметры	АЦЦП+/АЦВ+, (n=20)
Пациенты, позитивные по одному из иммунологических маркеров (АЦЦП+/АЦВ+) без болевого синдрома	9 (45,0%)
Пациенты, позитивные по одному из иммунологических маркеров (АЦЦП+/АЦВ+) с болевым синдромом	11 (55,0%)

Признак	Частота признака (абс/отн)
Внутрикостный отек и/или кисты и/или эрозии и/или синовит, n=49	10 (20,4%)
Костные эрозии, n=15	8 (53,5%),
Костные эрозии в сочетании с синовитом, n=8	6 (75,0%)
Костные эрозии без синовита, n=8	2 (13,3%)
Внутрикостный отек, n=15	4 (26,6%)
Синовит без эрозий, n=15	2 (13,3%)
Синдром гипермобильности суставов, %	10(20,4%)
Остеоартроз, %	5 (10,2%)

Таблица 5.
Результаты МРТ обследования родственников пациентов с ревматоидным артритом с наличием суставного синдрома

у 5 человек (10,2%), АЦВ – у 19 обследуемых (38,8%); АЦЦП и АЦВ у 4 родственников (8,2%); СРБ – у 1 пациента (4,1%), РФ был отрицательным у всех обследуемых.

В 55,0% случаев (n=11) позитивность по какому-либо иммунологическому маркеру сопровождалась наличием суставного синдрома и в 45,0% случаев (n=9) носила бессимптомный характер (таблица 4).

Полученные результаты согласуются с данными литературы о появлении иммунологических нарушений у пациентов за несколько лет до развития клинических симптомов РА [5;15]. Временной интервал при этом может колебаться от 7 до 15 лет и зависит от типа антитела [5].

Всем пациентам с наличием признаков поражения суставов и отсутствием рентгенологических изменений по результатам проведенного обследования (n=15) было выполнено МРТ. Зона проведения исследования определялась с учетом локализации суставного синдрома - таблица 5.

Изменения по данным МРТ (внутрикостный отек и/или кисты и/или эрозии и/или синовит) были выявлены у 10 пациентов (20,4%). Полученные результаты не соотносились с результатами проведенного нами клинического обследования, согласно которому признаки вовлечения в процесс суставов были отмечены у 15 человек (30,6%).

Эрозии в суставах запястья/мелких суставах кистей/стоп были обнаружены у 8 из 15 пациентов (53,3%). Из них эрозивный артрит (эрозии+синовит) был выявлен у 6 из 8 пациентов (75,0%). Эрозии в суставах запястья без признаков воспаления (синовита) были обнаружены у 2 (13,3%) пациентов, что может указывать на перенесенный ранее артрит, либо отражать наличие имеющего ранее место внутрикостного отека. Внутрикостный отек, который является предиктором формирования эрозий, был обнаружен в 26,6% случаев (n=4). Синовит без эрозий был выявлен у 2 обследуемых (13,3%). Синовиты и тендиниты в изолированном варианте, как правило, не могут служить прогностическим фактором, определяющим прогрессирование заболевания. В то же время по данным F. M. McQueen и соавторов (1999), исследование синовита без эрозий у пациентов с недифференцированным артритом в динамике через 6 месяцев в подавляющем большинстве случаев позволило

констатировать факт появления эрозий (McQueen F.M. et al., 1999). Результаты проведенного МРТ исследования суставов кистей и стоп позволили выявить поражение суставов у 20,4% (n=10) родственников пациентов с РА. В 12,2% (n=6) случаев изменения были представлены хроническим эрозивным артритом.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что родственники пациентов, страдающих АЦЦП позитивным субтипом РА, в обследуемой когорте в 40,8% случаев (n=20) имели признаки иммунологических нарушений, о чем свидетельствовали повышенные уровни АЦВ и АЦЦП. В 45,0% случаев (n=9) иммунологические изменения носили бессимптомный характер и не сопровождалась признаками вовлечения в процесс суставов.

У родственников пациентов, страдающих РА, в наибольшем проценте случаев были выявлены АЦВ 38,8% (n=19), в то время как доля АЦЦП в когорте обследованных составила 10,2% (n=5), РФ не был выявлен ни у одного из обследованных пациентов.

Признаки поражения суставов кистей и стоп были отмечены по данным опроса у 13 (26,5%) родственников пациентов РА; по результатам артрологического обследования - у 15 (30,6%) - и по результатам МРТ - у 10 (20,4%) пациентов. В 12,2% (n=6) случаев изменения на МРТ были представлены хроническим эрозивным артритом.

Таким образом, выявление у родственников пациентов с АЦЦП позитивным субтипом ревматоидного артрита в значительном проценте случаев субклинических признаков поражения суставов и иммунологических нарушений указывает на важность целенаправленного обследования данной категории лиц с целью диагностики ранних доклинических проявлений заболевания.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» по заданию 1.2.109 «Разработать программу персонализированной терапии ревматоидного артрита у лиц с отягощенным по заболеванию наследственным анамнезом». **К**

Источник финансирования: работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» по заданию 1.2.109 «Разработать программу персонализированной терапии ревматоидного артрита у лиц с отягощенным по заболеванию наследственным анамнезом».

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

1. Benevolenskaya L. I., Brzhezovskiy M. M. *Epidemiologiya revmaticheskikh bolezney* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow, Medicine, 1988. 240 p. (in Russian).
2. Nasonov E. L. (red.) *Revmatologiya. Nazional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National leadership]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. 714 p. (in Russian).
3. Kraan M. C., Versendaal H., Jonker M., Bresnihan B., Post W. J., Hart B. A., Breedveld F. C., Tak P. P. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, vol. 41, no.8, pp.1481–1488.
4. Rantapää-Dahlqvist S., de Jong B. A., Berglin E. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, vol. 48, no. 9, pp. 2741–2749.
5. Nielen M. M., van Schaardenburg D., Reesink H. W., van de Stadt R. J., van der Horst-Bruinsma I. E., de Koning M. H., Habibuw M. R., Vandenbroucke J. P., Dijkmans B. A. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*, vol. 50, no. 9, pp. 380–386.
6. Gerlag D. M., Raza K., van Baarsen L. G. M., Brouwer E., Buckley C. D., Burmester G. R., Gabay C., Catrina A. L., Cope A. P., Cornelis F., Dahlqvist S. R., Emery P., Eyre S., Finckh A., Gay S., Hazes J. M., van der Helm-van Mil A., Huizinga T. W., Klareskog L., Kvien T. K., Lewis C., Machold K. P., Rönneild J., van Schaardenburg D., Schett G., Smolen J. S., Thomas S., Worthington J., Tak P. P. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012, vol. 71, no. 5, pp. 638–641. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200990
7. Sugiyama D., Nishimura K., Tamaki K., Tsuji G., Nakazawa T., Morinobu A., Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 2010, vol. 69, no. 5, pp. 70–81.
8. Klareskog L., Stolt P., Lundberg K., Källberg H., Bengtsson C., Grunewald J., Rönneild J., Harris H. E., Ulfgren A. K., Rantapää-Dahlqvist S., Eklund A., Padyukov L., Alfredsson L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006, vol. 54, no. 7, pp. 38–46.
9. Berglin E., Padyukov L., Sundin U., Hallmans G., Stenlund H., Van Venrooij W. J., Klareskog L., Dahlqvist S. R. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2004, vol. 6, no. 2, pp. 303–308.
10. Papadopoulos N. G., Alamanos Y., Voulgari P. V., Epagelis E. K., Tsifetaki N., Drosos A. A. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol*, 2005, vol. 23, no. 5, pp. 861–866.
11. Matvey D. L., Hutchinson D., Dawes P. T., Nixon N. B., Clarke S., Fisher J., Brownfield A., Aldersea J., Fryer A. A., Strange R. C. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum*, 2002, vol. 46, no. 5, pp. 640–646.
12. Di Giuseppe D., Alfredsson L., Bottai M., Asking J., Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*, 2012, vol. 45, no. 4, pp. 345–352.
13. Kroot E. J., van Gestel A. M., Swinkels H. L., Albers M. M., van de Putte L. B., van Riel P. L. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol*, 2001, vol. 28, no. 7, pp. 1511–1517.
14. Van de Sande M. G., de Hair M. J., van der Leij C., Klarenbeek P. L., Bos W. H., Smith M. D., Maas M., de Vries N., van Schaardenburg D., Dijkmans B. A., Gerlag D. M., Tak P. P. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis*, 2011, vol. 70, no. 6, pp. 772–777.
15. Van de Stadt L. A., van der Horst A. R., de Koning M. H., Bos W. H., Wolbink G. J., van de Stadt R. J., Pruijn G. J., Dijkmans B. A., van Schaardenburg D., Hamann D. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis*, 2011, vol. 70, no. 1, pp. 128–133. doi: 10.1136/ard.2010.132662.

Поступила 17.08.2017