

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.П.Григорчук

Белорусский государственный медицинский университет

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний, характеризующееся наличием широкого спектра аутоантител в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных. При этом заболевании антитела синтезируются к таким аутоантигенам как компоненты хряща (коллаген II типа нативный и денатурированный), иммуноглобулины, протеины стресса (микробный Hsp 65), энзимы (α -энолаза, глюкозо-6-фосфат-изомераза, кальпастан), ядерные белки (РА 33), цитруллинированные пептиды (филаггрин, фибрин, фибриноген, виментин, коллаген I и II типа, α -энолаза, синтетические циклические цитруллинированные пептиды). Наиболее изученными и значимыми в клинической практике на сегодняшний день являются антитела к цитруллинированным антигенам (АТЦА) и ревматоидные факторы (РФ) классов IgM и IgA. В группе АТЦА наиболее важным признаком определено наличие антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП).

РА представляет собой высоко гетерогенное заболевание с трудно предсказуемыми исходами. У большинства пациентов заболевание прогрессирует с развитием костных эрозий и повреждением хряща, что приводит к деструкции суставов, их функциональной недостаточности. Более высокие по сравнению с общей популяцией показатели смертности больных РА обусловлены развитием тяжелых системных проявлений заболевания, а также побочных реакций и осложнений терапии. Это делает необходимым прогностическую оценку каждого пациента с РА в отношении риска прогрессирования и тяжести течения заболевания, так как только своевременная и адекватная терапия при неблагоприятном прогнозе способна повлиять на исход РА.

Прогнозирование развития и течения РА становится все более и более важным в связи с внедрением в клиническую практику новых эффективных методов лечения и, в первую очередь, биологической терапии. Современная терапия РА является весьма дорогостоящей и часто сопряжена с развитием серьезных побочных реакций и осложнений, что требует взвешенного подхода к решению вопроса каким больным и какое лечение следует назначить. Сегодня хорошо известно, что лечение болезнью-модифицирующими препаратами, начатое в течение 3 месяцев от момента развития симптомов РА, дает лучшие результаты, чем терапия, начатая в более поздние сроки. Это делает весьма актуальным прогнозирование развития РА и раннюю диагностику заболевания.

Среди возможных предикторов неблагоприятного прогноза при РА называют повышение уровней белков острой фазы (СОЭ, СРБ), курение, значительное (более 3) число припухших и болезненных суставов, длительность симптомов заболевания, наличие костных эрозий при рентгенографии суставов, HLA DRB1*04 гены, повышение титров ревматоидных факторов (РФ) и АЦЦП [1]. При изучении сравнительной важности отдельных факторов получены следующие результаты: отношение шансов (Odds Ratio (OR)) для артрита 3 и более суставов равен 5,0; рентгенологических эрозий – 8,7; а положительных АЦЦП – 38,6, что свидетельствует о чрезвычайной прогностической важности иммунологического статуса при РА [2].

Роль аутоантител в прогнозировании развития РА. Многие аутоиммунные заболевания, в том числе и РА, характеризуются наличием субклинического продромального периода, характеризующегося синтезом аутоантител, свойственных данному заболеванию. Определение иммунологического статуса на этом этапе может прогнозировать развитие РА у пациентов групп риска и в общей популяции лиц. На преклинических стадиях РА у пациентов могут обнаруживаться повышенные уровни РФ и АТЦА. И хотя АТЦА могут появляться за 15 лет до развития первых клинических симптомов РА, их уровень в этот период низкий. Титры АТЦА значительно повышаются в сроки от 2 до 4 лет до клинической манифестации заболевания; тогда же, по-видимому, начинается и синтез IgM-РФ [3].

Другое важное событие преклинического периода – постепенное расширение репертуара белков, распознаваемых АТЦА, по мере приближения клинической манифестации заболевания. Задолго до развития первых симптомов болезни АТЦА распознают 1-2 пептида. Это характерно и для здоровых АТЦА-позитивных лиц и для родственников больных РА первой линии родства. Репертуар АТЦА расширяется постепенно – до распознавания 3, 4 или 5 белков. Наиболее частые мишени АТЦА – α -энолаза, α -цепи фибрина, виментин, фибриноген и гистоны. Следует отметить, что некоторые варианты АТЦА, в частности, антитела к цитруллинированному фибриногену и виментину, встречаются только у больных РА и не определяются у здоровых лиц [3].

Первые клинические проявления артрита часто являются весьма неспецифичными и далеко не всегда позволяют установить достоверный нозологический диагноз. В этих случаях пациенты чаще всего наблюдаются с диагнозом недифференцированного артрита (НДА). С течением времени НДА может эволюционировать в достоверный РА или другой вариант артрита; воспалительный процесс в суставах может по-прежнему оставаться недифференцированным, даже на протяжении длительного времени, а может развиваться и благоприятный исход – спонтанная ремиссия. Идентификация биомаркеров, свидетельствующих о трансформации НДА в РА, чрезвычайно важна, поскольку позволяет рано назначить адекватную терапию и улучшить прогноз [4].

Присутствие АЦЦП – важный предиктор развития РА. Недавно доказано, что положительное предсказывающее значение (Positive Predictive Value (PPV)) для прогнозирования эволюции НДА в РА наибольшее именно для теста определения АЦЦП (67,1%). Комбинация 2 и более тестов, определяющих АТЦА, в целом не дает дополнительной информации, только лишь у АЦЦП-негативных больных определение РФ может принести дополнительную пользу в установлении диагноза РА [5].

Важная для клинической практики информация заключается в следующем. Если у пациента с НДА при первом обращении к врачу обнаруживаются АЦЦП, то более чем у 90% из них РА разовьется в течение 3 ближайших лет. Если антител нет, то РА развивается лишь у 30% пациентов (5). Серопозитивность по АЦЦП имеет специфичность 96% и чувствительность 68% в прогнозировании развития артрита, отвечающего критериям РА, у больных с НДА длительностью до 3 месяцев [6].

Следует отметить, что значимую роль в распознавании РА на более ранних этапах болезни может играть выявление АЦЦП не в сыворотке крови, а в синовиальной жидкости. Полученные данные свидетельствуют о том, что присутствие АЦЦП может служить значимым предиктором развития РА. Причем риск развития заболевания повышается, если наряду с АЦЦП, выявляется и РФ.

Роль аутоантител в прогнозировании течения и исходов РА. 54% АЦЦП-положительных больных имеют костные эрозии на момент диагностики РА, тогда как у АЦЦП-негативных пациентов их достоверно меньше (встречаются у 22% больных) [5].

И в дальнейшем, серопозитивность по АЦЦП ассоциируется с более тяжелым, деструктивным вариантом заболевания. Положительный тест на АЦЦП или антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) ассоциируется с высокой скоростью рентгенологической поврежденности на протяжении 6- и 10-летнего периода наблюдения. Таким образом, присутствие АЦЦП при первом обращении к врачу, являясь маркером неблагоприятного прогноза, обосновывает назначение агрессивной базисной терапии заболевания [4].

Ранее считалось, что IgM-РФ-позитивность, так же как и присутствие АЦЦП, прогнозирует рентгенологическое прогрессирование у больных РА, но недавние исследования четко показали, что рентгенологическая деструкция развивается только у АЦЦП+РФ+ и АЦЦП+РФ- больных РА, но не у АЦЦП-РФ+ и АЦЦП-РФ- больных [5]. Следовательно, только наличие АЦЦП ассоциируется с эрозивным течением РА, а РФ не имеет самостоятельного значения в прогнозировании рентгенологической деструкции и должен учитываться только в комбинации с АЦЦП. Серопозитивность по АЦЦП ассоциируется с сохранением воспалительной активности заболевания: больные с повышенными титрами АЦЦП имеют более высокие цифры СОЭ, СРБ и DAS28. Стойкое персистирование синовита приводит к повреждению всех структур сустава и прогрессированию функциональной недостаточности [4].

Есть данные о влиянии АЦЦП-позитивности на возможность достижения и сохранения лекарственно-индуцированной ремиссии у больных РА, однако, сведения весьма противоречивы и недостаточны для того, чтобы делать какие-либо выводы и формулировать рекомендации для клинической практики.

Роль аутоантител в прогнозировании ответа на терапию при РА. Ответ на лечение, в какой-то мере, является фактором, определяющим прогноз РА, поскольку пациенты, резистентные к терапии основными противоревматическими препаратами, и прежде всего, метотрексатом, имеют, безусловно, менее благоприятный прогноз.

Как было недавно показано, хорошо отвечают на лечение метотрексатом АЦЦП-позитивные больные, тогда как в группе АЦЦП-негативных пациентов – ответ часто неудовлетворительный. Лучше эффект метотрексата проявляется у больных РА с низкими и средними титрами АЦЦП. Пациенты с высокими уровнями этих антител часто нуждаются в комбинированном лечении базисными препаратами или применении препаратов биологической терапии [5].

Работ, позволяющих сегодня судить об аутоантителах как предикторах ответа на лечение биологическими препаратами, не так много. Исследования, оценивающие титры антител до и после лечения инфликсимабом, показывают существенное снижение уровней РФ, тогда как результаты исследования в отношении АЦЦП противоречивы. Так, в ряде работ не было выявлено существенного влияния инфликсимаба на уровни АЦЦП, тогда как другие исследователи демонстрируют снижение титров АЦЦП и АМЦВ через 18 и 24 месяца лечения инфликсимабом [7].

Недавно получены данные о том, что серопозитивность по АЦЦП и IgM-РФ и высокие уровни этих антител до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию другим биологическим препаратом – ритуксимабом. Кроме того выявлено влияние этого лечения на содержание аутоантител в крови больных РА: после применения ритуксимаба в случае развития положительного эффекта было обнаружено существенное сниже-

ние РФ и АЦЦП, а при развитии обострения РА титры возвращались к прежнему уровню [7]. Эти данные могут служить обоснованием для мониторинга уровней этих аутоантител в процессе лечения ритуксимабом.

Таким образом, имеются, по крайней мере, три клинически важные причины определять с прогностическими целями уровни аутоантител при РА: необходимость подтвердить или предугадать развитие РА; необходимость прогнозировать течение заболевания, в том числе и скорость рентгенологического прогрессирования, и необходимость предвидеть ответ на различные варианты болезнь-модифицирующей терапии.

Литература

1. Verstappen, S.M. What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? / S.M.Verstappen, D.P.Symmons // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2011. – Vol. 25. – P. 485-496.
2. Van Gaalen, F.A. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study / F.A. van Gaalen // *Arthritis Rheum*. – 2004. – Vol. 50. – P. 709-715.
3. Schaefferbeke, T. When and where does rheumatoid arthritis begin? / T.Schaefferbeke, M.É.Truchetet, C. Richez // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Vol. 79, № 6. – P. 550-554.
4. Szodoray, P. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis / P.Szodoray // *Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 9. – P.140-143.
5. Pruijn, J.M. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis / J.M.Prujn [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2010. – Vol. 12. P. 203-211.
6. Paza, K. Predicting the development of RA in patients with early undifferentiated arthritis / K.Paza, A.Filer // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2009. Vol. 23. – P. 25-36.
7. Y.W. Song, E.H. Kang. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies / Y.W.Song, E.H.Kang // *Q J Med*. – 2010. – Vol. 103, № 3. – P. 139-146.