

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Махачей М.В., Шахаб С.Н.**

*УО «Международный государственный экологический институт имени  
А.Д. Сахарова» Белорусский государственный университет,  
Минск, Республика Беларусь*

Повышенное внимание международной общественности к ревматологии связано с тем, что аутоиммунные заболевания представляют собой хроническую патологию, требующую постоянного дорогостоящего лечения. Возрастание числа случаев заболеваний среди лиц трудоспособного возраста - приводит к росту временной и стойкой нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни, а через 20 лет треть пациентов становятся полными инвалидами. Поэтому раннее выявление ревматоидного артрита у населения и своевременное начало терапии – являются чрезмерно актуальными вопросами в современном мире.

Терапия ревматологических заболеваний отличается особой сложностью вследствие мультифакторности причин развития заболеваний и неспецифичности их клинических проявлений.

Точная постановка диагноза в ревматологии становится все более возможной, поскольку в последние годы ревматология использует самые

актуальные открытия, инициирует внедрение высокотехнологичной медицинской помощи и консолидирует силы различных специальностей (ревматологов, ортопедов, кардиохирургов, реабилитологов, фармакологов и т.д.), чтобы открыть новые мишени патогенетической терапии и внедрить современные подходы фармакотерапии.

Патологический процесс при ревматоидном артрите (далее – РА) представляет собой системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Возникает воспалительный процесс внутри сустава, при котором синовиальная оболочка утолщается и становится более плотной (паннус), а сам сустав припухает. По мере роста «панусса» начинается деформация суставного хряща, что в последствии приводит к ослаблению связок, сухожилий и мышц, а в самых запущенных случаях к лизису (растворению) головок костей. На этом фоне кости, формирующие сустав, начинают деформироваться и разрушаться. Эволюция РА включает несколько стадий: "преклиническая", которая трансформируется в "симптоматическую", завершающуюся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [3].

Иммунная система человека вырабатывает антитела, которые борются с вирусами и бактериями, а также чужеродными веществами. При ревматоидном артрите происходит продуцирование антител против здоровых клеток и тканей организма. Их называют аутоантителами, и они обнаруживаются более, чем у 90% пациентов, страдающих РА. Аутоантитела могут быть направлены против фрагментов молекулы ДНК, фосфолипидов и т. д. Обнаружение и клиническое исследование в крови различных аутоантител имеет важное диагностическое значение для подтверждения аутоиммунных заболеваний, а также контроля за лечением и прогнозированию дальнейшего прогрессирования [1].

Наиболее характерными для диагностики РА являются антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). Это аутоантитела, которые распознают антигенные детерминанты аминокислоты цитруллина, образующейся в процессе посттрансляционной модификации белков, наиболее часто определяются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (anti-MCV) [4].

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – аутоантитела, образующиеся иммунной системой против цитруллинового пептида. Цитруллин не относится к стандартным аминокислотам, включающимся в белки при их синтезе, а возникает в результате последующей модификации аминокислоты аргинина. АЦЦП антитела вырабатываются в синовиальной оболочке, а плазмоциты, секретирующие эти антитела, выделяются от пациентов с ревматоидным артритом. В суставах с ревматоидным артритом этот процесс значительно усилен, поэтому образуется больше цитруллина, меняется структура белка, что вызывает иммунный ответ против него. АЦЦП имеют высокую специфичность более 95% и

чувствительность 80% для ревматоидного артрита. Анализ назначается для подтверждения и дифференцировки диагноза РА [2,4].

Антитела к цитруллинированному виментину (anti-MCV) – это аутоантитела, направленные против собственного белка организма виментина. Виментин – это один из белков, который в большом количестве обнаруживаемый в синовиальной оболочке суставов. Антитела наиболее часто обнаруживаются в крови пациентов с РА и рассматриваются в качестве клиничко-лабораторного маркера этого заболевания. Специфичность анализа на anti-MCV достигает 98 %. Это означает, что положительный результат исследования у пациента с клиническими признаками РА позволяет подтвердить диагноз. Специфичность исследования anti-MCV в отношении РА сопоставима со специфичностью исследования на АЦЦП и гораздо выше, чем у исследования на РФ (специфичность 70%). Благодаря этому преимуществу данный анализ был включен в новые диагностические критерии РА, наряду с ревматоидным фактором и иными лабораторными показателями [4,6].

Вместе с определением содержания АЦБ всем пациентам с подозрением на РА с целью диагностики заболевания назначают определение ревматоидного фактора (РФ) в крови. Ревматоидные факторы (РФ) - аутоантитела IgM, реже IgA и IgG изотипов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Аутоантитела атакуют собственные ткани, ошибочно принимая их за чужеродные. Хотя природа РФ еще мало изучена, его присутствие является индикатором воспалительных и аутоиммунных процессов. Выявление высоких титров РФ в крови при наличии типичных клинических симптомов является значимым для подтверждения диагноза и оценки прогноза патологического процесса. Повышение уровня РФ можно обнаружить через 6-8 недель после появления клинических симптомов заболевания в 70-90% случаев. При этом отрицательный результат не исключает ревматоидный артрит. Положительные результаты определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови входят в число классификационных критериев РА. Определение содержания РФ в крови в высоких титрах служит для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и развития внесуставных проявлений при РА [5,7].

При подозрении на системное заболевание соединительной ткани в качестве первичного исследования так же необходимо определить в сыворотке пациента наличие антиядерных антител класса IgG (или антинуклеарных антител, S-ANA IgG).

Антитела к ядерным антигенам (ANA) – это гетерогенная группа аутоантител, направленных против компонентов собственных ядер. Исследование ANA используется в качестве скрининга аутоиммунных заболеваний у пациента с клиническими признаками аутоиммунного процесса (длительная лихорадка неясного генеза, суставной синдром, кожные высыпания, слабость и др.). Отрицательный результат исследования ANA не исключает наличия аутоиммунного заболевания. ANA выявляются у 3-5% здоровых людей [1].

Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA-скрин) – это гетерогенная группа аутоантител, взаимодействующих с различными белками,

относящимися к рибонуклеопротеинам. При обследовании пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и другими системными заболеваниями соединительной ткани были обнаружены антитела к ядерным рибонуклеопротеинам, что впоследствии дало название всей группе антител. Затем удалось выявить антитела и к цитоплазматическим рибонуклеопротеинам, но название, однако, осталось прежнее. ЕНА-скрин – это исследование, позволяющее выявить в сыворотке крови какие-либо антитела к цитоплазматическим и ядерным антигенам. Антитела к экстрагируемому ядерному антигену являются клинико-лабораторным маркером различных системных заболеваний соединительной ткани [1].

В последнее время в научном мире стала всё чаще появляться информация про Анти-CarP и Анти-PAD антитела, которые так же отнесут к диагностическим маркерам аутоиммунных заболеваний [8].

Антитела против CarP (карбамилированного белка) были впервые описаны Shi et. al. в 2011 году, они определяются у АЦЦП- положительных (30-40%) и АЦЦП-отрицательных (10-15%) пациентов. По сравнению с АЦЦП, анти-CarP антитела демонстрируют более низкую чувствительность и специфичность, однако при их наличии, независимо от статуса АЦЦП, наблюдается более быстрое рентгенологическое прогрессирование РА. Также, как АЦЦП и РФ, анти-CarP антитела могут определяться за годы до начала РА, при этом комбинация аутоантител АЦЦП, РФ и анти-CarP тесно связана с РА. Было показано, что альфа-1-антитрипсин (А1АТ) является мишенью для антител против CarP у пациентов с РА, и было продемонстрировано, что карбамилированный А1АТ выявляется в пораженных суставах у пациентов с РА [8].

Анти-PAD антитела – антитела, направленные на протеин-аргинин деиминазы (PAD), – фермента, который катализирует превращение пептидиларгинина в пептидилцитруллин (посттрансляционная модификация, известная как цитруллирование). Совокупное понимание роли белков PAD в патогенезе РА и возможности блокирования их активности в качестве новой стратегии лечения привлекает к ним все большее внимание – PAD2, PAD3, PAD4 были идентифицированы как аутоантигены при РА [8].

Наиболее охарактеризованы антитела против PAD4:

- они, как правило, связаны с наличием АЦЦП, согласно данным мета-анализа, их совокупная чувствительность при РА составляет 38% при специфичности 96%.

- антитела против PAD4 были обнаружены так же у АЦЦП-отрицательных пациентов, что указывает на их диагностическую ценность при серонегативных вариантах (РФ- и АЦЦП-) РА; также была показана их связь с эрозивным и тяжелым вариантом заболевания;

- подобно АЦЦП и РФ, антитела к PAD4 могут предшествовать началу заболевания и обнаруживаются на доклинической фазе у части пациентов с РА, однако точное время появления этих антител, их эволюция по мере прогрессирования заболевания, а также потенциальное влияние лечения на уровни антител всё еще требуют систематических исследований.

Недавно описанные при РА анти-PAD2 антитела, в отличие от антител против PAD4 или PAD3/4 XR, характерны для генетически и клинически отличного подтипа РА с менее тяжёлым исходным воспалением суставов, более медленным прогрессированием и менее частым поражением лёгких (ИЗЛ) [8].

Ещё одним методом при дифференциальной диагностике РА и составлении прогноза возможных осложнений является генетический анализ типирования HLA-B27. Антиген HLA-B27 – это специфический белок, который обнаруживается на поверхности иммунных клеток и относится к белкам главного комплекса гистосовместимости человека. Нарушение иммунных реакций, связанных с наличием некоторых аллелей является фактором, приводящим к развитию воспалительных реакций [7].

Обнаружение антигена HLA-B27 связано с повышенным риском развития заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов. Так, этот антиген может быть выявлен у 90-95 % пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (болезнь Бехтерева), 75 % пациентов с РА (синдром Рейтера). Наличие антигена HLA-B27 у пациентов с другими заболеваниями суставов (подагра, ревматоидный артрит, септический артрит) не превышает 7-8 %. Исходя из вышеперечисленного, выявление антигена HLA-B27 имеет большое диагностическое значение в клинике ревматологических болезней. Определение антигена HLA-B27 проводят для прогнозирования осложнений РА. Наличие HLA-B27 связано с трехкратным увеличением риска атланто-аксиального подвывиха [10].

Помимо аутоантител, подробно описанных в данной обзорной статье, с целью первичной дифференциальной диагностики РА и оценки активности воспаления всем пациентам обязательно делают общий (клинический) анализ крови развернутый и исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови количественным методом. Для пациентов с РА характерно преобладание полиморфно-ядерных нейтрофилов (до 85%), повышение уровня общего белка (30-60 мг/л), увеличение уровня глюкозы (1,0-2,0 ммоль/л) [3,9].

СРБ – острофазовый белок сыворотки крови, который относится к наиболее чувствительным лабораторным биомаркерам воспаления, инфекции и тканевого повреждения. СРБ является более стабильным и воспроизводимым биомаркером воспаления, чем СОЭ. СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления, значение которого может существенно повышаться при анемии, гиперхолестеринемии, беременности, различного рода воспалительных реакциях в организме. Повышение СОЭ и концентрации СРБ отражает локальный и системный воспалительный процесс при РА. Эти показатели, входят в число классификационных критериев РА и являются компонентами индексов активности РА [3].

Таким образом, в многочисленных исследованиях было показано, что появление/повышение уровня аутоантител и иных лабораторных биомаркеров воспаления могут предшествовать развитию РА за много лет до появления клинических симптомов. Однако не существует единого предиктора, который обеспечивал бы достаточную прогностическую ценность: точно оценить, у кого

разовьется РА, и когда может произойти переход в РА. Это важно, так как понимание ожидаемого времени развития будущего РА помогает консультировать людей, планировать клинические исследования, в которых ожидаемая частота событий для перехода к РА необходима для планирования оптимального дизайна исследования. Например (гипотетически), выявление у субъекта А того, что аутоантитело X, цитокин Y и статус гликозилирования Z являются аномальными, может помочь определить, сколько времени пройдет до развития РА, а также определить конкретную мишень (например цитокин Y) для профилактики и, возможно, превентивной терапии. Поэтому дальнейшее изучение методов лабораторной диагностики и дальше остаётся чрезвычайно актуальным вопросом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : материалы республиканской научно-практической конференции, 26 мая 2023 г., г. Гродно, Республика Беларусь / ГрГМУ; отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2023. – С. 371-374.
2. Клиническое значение антител к циклическому цитруллированному пептиду при раннем ревматоидном артрите / Лапин С.В [и др.] // Медицинская Иммунология. – 2004. – Т. 6, №1-2. – С. 57-66.
3. Клинические рекомендации "Ревматоидный артрит" [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2). – Дата доступа: 27.03.2024.
4. Лапин, С. В. Антитела к цитруллированным антигенам / С. В. Лапин, А. А. Тотолян // Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Журнал "Terra Medica nova". – 2007. – № 3. – С. 15.
5. Москалев, А. В. Аутоиммунные заболевания, диагностика и лечение / А. В. Москалев, А. С. Рудой. – М. : Медицина, 2020. – С. 100-105.
6. Яременко, О.Б. Диагностика ревматоидного артрита на ранних стадиях / О.Б. Яременко, А.М. Микитенко // Кафедра госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев.
7. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / Gary S. Firestein [et. al.] // J of Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. – 2017. – V.2 – P. 1115-1116.
8. Precision medicine in the care of rheumatoid arthritis: Focus on prediction and prevention of future clinically-apparent disease / M. Mahler [et. al.] // J of Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19, № 5. – Article 102506.
9. Rheumatoid arthritis / JS Smolen [et.al.] // J of Nat Rev Dis Primers. – 2018. – V.4. – Article 18001.
10. Seo, B.Y., Flow cytometric human leukocyte antigen-B27 typing with stored samples for batch testing / B.Y. Seo, DI. Won // J of Ann Lab Med. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P.174-183.

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ - 2024**

*Материалы республиканской  
научно-практической конференции*

24 мая 2024 года

Гродно  
ГрГМУ  
2024