



Д.Г. Рекалов

РАННИЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И СУСТАВНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: хрящовий олігомерний матриксний протеїн, ранній ревматоїдний артрит, хи-квадрат.

Ключевые слова: хрящевой олигомерический матриксный протеин, ранний ревматоидный артрит, хи-квадрат.

Key words: cartilage oligomeric matrix protein, early rheumatoid arthritis, chi-square.

Наведено сучасні погляди на лабораторні маркери раннього ревматоїдного артрити. Продемонстровано важливість підвищених концентраційних показників антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду та хрящового олігомеричного агриксного протеїну в якості предикторів захворювання. Продемонстровано взаємозв'язок отриманих даних з динамікою прогресування суглобових змін за даними МРТ у хворих на ранній ревматоїдний артрит.

Представлены современные взгляды на лабораторные маркеры раннего ревматоидного артрита. Проанализированы значения повышенных концентрационных показателей антител к циклическому цитруллинированному пептиду и хрящевому олигомерическому матриксному протеину в качестве предикторов заболевания. Продемонстрирована взаимосвязь полученных данных с динамикой прогрессирования суставных изменений по данным МРТ у больных ранним ревматоидным артритом.

Modern views on laboratory markers of early rheumatoid arthritis (eRA) and values of elevated concentrations of antibodies to ACPA and COMP as predictors of the disease are shown. Relationship data with dynamic progression of articular changes according to the MRI in patients with eRA are demonstrated.

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) являются общепринятыми маркерами диагностики ревматоидного артрита (РА) на ранней стадии, причем определяются они более чем у 2/3 больных с длительностью заболевания до 12 месяцев и сопряжены с повышенным риском прогрессирования суставного поражения [1,2]. Ранее в качестве предиктора РА использовали ревматоидный фактор (РФ), который определялся на этапе постановки диагноза РА [3]. Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о наличии повышенного уровня анти-ЦЦП у этих же пациентов ранее клинической манифестации заболевания [4]. При обследовании доноров у ряда лиц случайно выявлены повышенные уровни анти-ЦЦП, в дальнейшем у большинства из них развился РА [5–8]. В одном из недавно проведенных исследований концентрация плазменных провоспалительных цитокинов повышалась в случае обнаружения в крови повышенного уровня анти-ЦЦП, что предшествовало развернутой клинике РА [7].

В некоторых работах обсуждалась роль хрящового олигомерического матриксного протеина (ХОМП) в качестве предиктора заболевания, но результаты были неоднозначны и довольно противоречивы [9–14]. ХОМП является неколлагеновым матриксным протеином, который экспрессируется преимущественно в хрящевой ткани, но также может выделяться из сухожилий, подверженных повышенному давлению, синовиальных и дермальных фибробластов [8]. Важно, что большое количество циркулирующего в крови ХОМП при РА с большой долей вероятности образуется в результате деструкции суставного хряща [9]. Повышение уровня ХОМП в плазме и синовиальной жидкости является маркером повышенной хрящевой реорганизации [10,11].

У большинства первично обследованных пациентов с ранним РА плазменные концентрации ХОМП ассоциированы с суставной деструкцией при дальнейшем динамическом наблюдении [12–14]. Следует отметить, что динамика изменений хрящевой ткани у лиц с ранним РА изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление ХОМП, анти-ЦЦП как диагностических маркеров и взаимосвязь полученных данных с динамикой прогрессирования суставных изменений по данным МРТ у пациентов с ранним РА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 65 пациентов (из них 37 женщин, средний возраст – 48,6±1,28 лет), у которых диагностирован РА согласно стандартным критериям [16].

Длительность заболевания у обследованных лиц от первых признаков не превышала 3 мес. В контрольную группу включены 24 практически здоровых лица (без клинических признаков поражения костно-суставной системы), сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Методом иммуноферментного анализа, согласно прилагаемым к диагностическим наборам инструкциям, исследовали лабораторные показатели крови (анти-ЦЦП, ХОМП).

Проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) на аппарате «Горизонт GE Signa» (1,5 Тл). Анализировали изображение области кисти и запястья ведущей руки, полученное с помощью приставки для изучения области запястья (Medical Devices).

По результатам лабораторных исследований больные с РА разделены на следующие группы в зависимости от уровня изучаемых показателей: первую группу составили больные

с наличием анти-ЦЦП (31 человек: 13 мужчин и 18 женщин) и повышенным уровнем ХОМП, более 15 Ед/л; во вторую группу вошли лица с наличием анти-ЦЦП и повышенным уровнем ХОМП (20 человек: 9 мужчин и 11 женщин); третью группу составили 14 пациентов с отсутствием анти-ЦЦП и нормальным уровнем ХОМП в плазме крови (ниже 15 Ед/л; 6 мужчин и 8 женщин). Контрольное исследование состояния хрящевых структур у лиц основной и контрольной групп проводили через 12 месяцев наблюдения.

Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в *таблице 1*.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Количество	65	24
Возраст на время начала РА, лет	48,6±1,28	-
РФ-положительные на момент диагностики РА	68%	-
Анти-ЦЦП – положительные, %	33	2
ХОМП, Ед/л	13,9±0,3	6,2±0,2*
СОЭ	35,6±1,2	3,2±0,1*

Примечание: различия достоверны в сравнении с основной группой (p<0,05).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что у пациентов основной группы отмечено значительно более высокие значения ХОМП, СОЭ, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса, связанного с изменением в метаболизме хрящевой ткани.

При разделении пациентов основной группы в зависимости от уровня анти-ЦЦП, ХОМП и дальнейшем визуальном анализе томограмм (*табл. 2*) выяснено, что при первичном обследовании количество пациентов, у которых выявлены эрозии, было максимальным в 1 группе, во 2 и 3 группах соотношение таких лиц сопоставимо. Среднее количество эрозий также существенно больше у пациентов с повышенным уровнем анти-ЦЦП, а при отсутствии этого вида антител (2 и 3 группы) число эрозий минимально. В 1 группе чаще отмечали наличие воспалительных изменений, проявлявшихся синовитами и тендинитами.

Важно, что после исследования, проведенного через 12 месяцев, отмечена следующая динамика. В 1 группе определено увеличение количества пациентов с выявленными эрозиями до 90%, более выраженная динамика отмечена во 2 группе, где количество больных с эрозиями выросло более чем в 6 раз. В 3 группе через 1 год наблюдения количество таких пациентов было в 2 раза меньше в сравнении со 2

Таблица 2

Динамика патологических изменений структуры хряща у пациентов с РА различных групп после 12-месячного периода наблюдения

	1 группа	2 группа	3 группа
Анти-ЦЦП – положительные, %	31±2,59	18±1,88 P ₁₋₂ <0,01	12±1,17 P ₁₋₃ <0,01, P ₂₋₃ <0,01
ХОМП, Ед/л	11,8±0,73	15,3±0,62 P ₁₋₂ <0,01	8,4±0,94 P ₁₋₃ <0,01, P ₂₋₃ <0,01
Частота выявления эрозий исходно/через 12 мес., %	48/90 χ ² =10,93, p<0,01	10/65 χ ² =10,67, p<0,01	10/32 χ ² =0,76, p=0,383
Кол-во эрозий исходно/через 12 мес., шт.	8,04±0,28/ 18,11±0,71 P _{и-12} <0,01	2,21±0,23/ 15,42±0,68 P _{и-12} <0,001	3,14±0,42/ 7,08±0,55 p.н.д.
Частота выявления синовитов и тендинитов исходно/через 12 мес., %	51/81 χ ² =4,61, p<0,05	32/71 χ ² =4,9, p<0,05	21/36 χ ² =0,18, p=0,676

Примечание: P₁₋₂ – уровень значимости различий при попарном сравнении соответствующих групп; P_{и-12} – уровень значимости различий при сравнении исходных значений (частот) и после 12-месячного периода наблюдения.

группой. Подобные результаты получены и при изучении количества эрозий. Если в 1 группе среднее количество эрозий увеличилось с 8 до 18, то во 2 группе отмечено 7-кратное увеличение, что практически в 2 раза больше, чем в 3 группе. При оценке количества больных с выявленными признаками синовитов и тендинитов также наиболее прогрессирующая динамика отмечена во 2 группе.

Таким образом, в проведенном исследовании показана роль оценки содержания в плазме анти-ЦЦП, ХОМП как прогностических факторов развития РА. Статистический анализ полученных данных выявил взаимосвязь между повышенной концентрацией ХОМП и прогрессированием суставных изменений у пациентов с РА, у которых отсутствовало повышение уровня анти-ЦЦП плазмы.

Полученные данные нашли отражение в описании доклинической стадии РА у пациентов с повышенным титром анти-ЦЦП, у которых выявлена взаимосвязь последнего с прогрессированием суставных изменений по данным рентгенологического исследования после установления диагноза [16]. Это свидетельствует, что активность патологических процессов, ведущих к деструкции суставных структур, повышена задолго до развития клинической картины заболевания. Повышенная реорганизация суставного хряща может служить очень ранним маркером повреждения хрящевой поверхности по данным рентгенологического исследования. В ряде исследований показано, что у большинства лиц с ранними изменениями в виде повышения уровня ХОМП при отсутствии повышения анти-ЦЦП в дальнейшем развивался РА.

Применение ИФА метода изучения содержания ХОМП в крови позволяет определить его концентрации в плазме, но не может провести анализ содержания отдельных фраг-



ментов ХОМП. Поэтому определение повышенной концентрации ХОМП у пациентов с отсутствием анти-ЦЦП может отражать суммарное содержание фрагментов ХОМП, которые свидетельствуют о явлениях реорганизации хрящевой ткани, одной из причин чего может быть развитие РА. В исследовании японских авторов также показано, что эрозии кости, наблюдаемые при помощи МРТ-исследования, связаны с более высокими концентрациями ХОМП, отмечено также, что ХОМП сыворотки ниже у пациентов с наличием анти-ЦЦП, чем при его отсутствии [17]. В нашем исследовании выяснено, что при наличии анти-ЦЦП нет выраженного роста содержания в плазме ХОМП. Подобные результаты получены в исследовании европейских авторов [18, 19]. Взаимоотношения между уровнями ХОМП и анти-ЦЦП требуют дальнейшего изучения на более ранних этапах доклинического периода РА, а также в процессе наблюдения за пациентами в процессе терапии.

ВЫВОДЫ

Оценка уровня ХОМП у лиц с отрицательным результатом на анти-ЦЦП может быть использовано в качестве диагностического критерия дебютного периода РА.

При негативных анти-ЦЦП и высоких значениях ХОМП у пациентов с ранним РА отмечена наибольшая динамика прогрессирования суставных изменений по данным МРТ.

Возможной перспективой дальнейшей работы является детальный анализ дифференцированного влияния терапии на динамику ХОМП в дебюте РА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kastbom A.* Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project) / *Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T.* // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – №63. – P. 1085–1089.
2. *van Venrooij W.J.* Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis / *van Venrooij W.J., van Beers J.J., Pruijn G.J.* // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – №1143. – P. 268–285.
3. *Aho K.* Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis / *Aho K., Heliövaara M., Maatela J., et al.* // *J Rheumatol.* – 1991. – №18. – P. 1282–1284.
4. *Rantapää-Dahlqvist S.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis / *Rantapää-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2003. – №48. – P. 2741–2749.
5. *Nielen M.M.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors / *Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2004. – №50. – P. 380–386.
6. *Jørgensen K.T.* Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premonitory and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors / *Jørgensen K.T., Wiik A., Pedersen M., et al.* // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – №67. – P. 860–866.
7. *Kokkonen H.* Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis / *Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2010. – №62. – P. 383–391.
8. *Hochberg M.C.* The articular cartilage / *Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H., Heinegård D., Lorenzo P., Saxne T.* // *Hochberg M.C. Rheumatology. Fourth edition* / *Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S., Weinblatt M.E., Weisman M.H.* – Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2007. – P. 79–88.
9. *Firestein G.S.* Biomarkers for cartilage and bone in rheumatoid arthritis / *Firestein G.S., Panayi G.S., Wollheim F.A., Saxne T., Månsson B., Heinegård D.* // *Firestein G.S. Rheumatoid Arthritis: New Frontiers in Pathogenesis and Treatment. Second Edition* / *Firestein G.S., Panayi GS, Wollheim FA.* – Oxford: Oxford University Press, 2006. – P. 301–313.
10. *Saxne T.* Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood / *Saxne T., Heinegård D.* // *Br J Rheumatol.* – 1992. – №31. – P. 583–591.
11. *Tseng S.* Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis / *Tseng S., Reddi A.H., Di Cesare P.E.* // *Biomark Insights.* – 2009. – №4. – P. 33–44.
12. *Lindqvist E.* Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis / *Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K., et al.* // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – №64. – P. 196–201.
13. *Young-Min S.* Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers / *Young-Min S., Cawston T., Marshall N., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2007. – №56. – P. 3236–3247.
14. *Syversen S.W.* Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression / *Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D., et al.* // *J Rheumatol.* – 2009. – №36. – P. 266–272.
15. *Arnett F.C.* The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / *Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 1988. – №31. – P. 315–324.
16. *Berglin E.* Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset / *Berglin E., Johansson T., Sundin U., et al.* // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – №65. – P. 453–458.
17. *Fujikawa K.* High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion / *Fujikawa K., Kawakami A., Tamai M., et al.* // *J Rheumatol.* – 2009. – №36. – P. 1126–1129.
18. *Mullazehi M.* High levels of serum cartilage oligomeric matrix protein (comp) in early rheumatoid arthritis (ra) associate with anti-cyclic citrullinated peptide (ccp)-negative and anti-collagen type Ii (cii) positive disease and with low Level activity during follow-up / *Mullazehi M., Klareskog L., Wick M.C., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2007. – №56. – P. S719–720.
19. *Christensen A.F.* Different cartilage oligomeric matrix protein (COMP) patterns in untreated anti-CCP positive and negative rheumatoid arthritis (RA) / *Christensen A.F., Junker P., Lindegaard H., et al.* // *Arthritis Rheum.* – 2009. – №60. – P. S141.

Сведения об авторе:

Рекалов Д.Г., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Рекалов Дмитрий Геннадиевич. 69035., г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Тел.: (061) 287 09 38.

E-mail: direc@bigmir.net

Поступила в редакцию 13.04.2012 г.