

УДК: (616.72-002.77)-078

АНТИКЕРАТИНОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ*

Забек Я.

Институт ревматологии, Варшава, Польша

Резюме

Цель. Определить частоту выявления антикератиновых антител (АКА) при РА.

Материал и методы. АКА определялись методами непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) и Western-blott в сыворотках 58 больных РА (43 жен и 15 муж) и 30 здоровых доноров.

Результаты. АКА были обнаружены у 76% больных РА вне зависимости от длительности заболевания и возраста пациентов. Специфичность АКА для РА составила 96%.

Заключение. Вопрос о роли АКА в развитии РА и их диагностическая ценность требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: антикератиновые антитела, ревматоидный артрит, диагностика.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частая патология среди системных аутоиммунных ревматических заболеваний; его распространенность в общей популяции составляет 1-2% [15]. Этиология РА остается неизвестной. Клинически РА проявляется полиартикулярным симметричным синовитом. Морфологическая картина ранней стадии РА характеризуется повышением сосудисто-тканевой проницаемости, отеком, полнокровием ткани синовиальной оболочки, мукоидным набуханием, выпотеванием фибрина и развитием очагов фибриноида, инфильтрацией синовиальных мононуклеарными клетками и пролиферацией синовиоцитов [11]. Хотя многие механизмы развития РА остаются неизвестными, очевидно, что оба аутоиммунных механизма (клеточный и гуморальный) оказываются вовлеченными в патологический процесс [7,11].

Об участии В лимфоцитов в аутоиммунных механизмах РА свидетельствует присутствие в сыворотках больных различных антител, направленных к собственным антигенам. Среди них наиболее широко изучены ревматоидный фактор (РФ), антитела к коллагену I и II типа, антинуклеарные антитела, антитела к нативной и дуплированной ДНК, к гиstonам, описаны также антицитоскелетные антитела (антицитокератиновые, к актину, виментину) [1, 2, 4, 14, 15, 16].

Однако возможность обнаружения разнообразных аутоантител не всегда помогает в диагностике раннего РА. Так, классический маркер заболевания ревматоидный фактор (РФ) представляющий собой иммуноглобулин класса М (Ig М-РФ) присутствует в сыворотке только у 75% больных, а при раннем РА (продолжительность заболевания от 6 до 12 мес) – только у 25-30% [1, 6, 8, 17, 19]. Диагностическая значимость других серологических маркеров не доказана. Наиболее перспективными в плане диагностики РА представляется группа так называемых антикератиновых антител (АКА). Однако сведения об их частоте, специфичности и информативности в качестве маркера раннего РА противоречивы [2, 3, 13, 15].

АКА были впервые обнаружены в 1979г. В.Л. Young с соавт. [18] у больных РА методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ), где в качестве субстрата использовался роговой слой (stratum corneum - SC) эпителия пищевода крыс. АКА дают линейное ламинированное свечение субстрата, а свечение слоя эпителия не является специфичным для РА [16,19]. Эти аутоантитела получили название антикератиновых, поскольку кератин является основным белко-

вым компонентом SC [9,18]. Некоторые авторы используют термин антицитокератиновые антитела. Было обнаружено, что интенсивность свечения антител в НИФ не меняется после предварительной абсорбции сыворотки больного РА кератином человека [16]. G.Serre с соавт. [12,13] продемонстрировали, что АКА отличаются от аутоантител к эпидермальным кератинам человека (класса IgM). Позднее было показано, что АКА дают свечение SC эпидермиса человека и специфически распознают эпидермальный белок – филаггрин с молекулярным весом 37 kD и его нейтрально-кислотную изоформу 40 kD. Поэтому многие исследователи истинными АКА называют те из них, которые реагируют с филаггрином [7,17]. Идентификация и выделение филаггина позволили разработать новые методы определения АКА с помощью модифицированного метода НИФ и Western blotting.

Филаггрин является промежуточным филламентом (неструктурированным протеином), участвующим в агрегации цитокератиновых филламентов во время ороговения эпидермиса. Он синтезируется в гранулезном слое как крупный и тяжелый фосфорилированный предшественник – профилаггрин, который накапливается в кератиноцитоспецифических цитоплазматических органеллах, кератогиалиновых гранулах. На последней стадии дифференцировки эпидермального кератиноцита молекулы профилаггина дефосфорилируются, расщепляются и образуют функционально активные низкомолекулярные субстанции филаггина [13,16].

Антифилаггриновые антитела (АФА), первоначально описанные Nienhuis и Mandema, выявляются в сыворотках 49-91% больных РА [2,5]. АФА относятся к иммуноглобулинам класса G (IgG) и направлены против белкового компонента, присутствующего в 0.5-4 мкм сферических кератогиалиновых гранулах в цитоплазме клеток слизистой человека. Многие исследователи считают, что гранулы кератогиалина состоят из профилаггина, предшественника филаггина. Анализ аминокислотных последовательностей пептидов филаггина и других родственных АКА антигенов человека позволил прийти к заключению, что АФА реагируют с цитруллиновым остатком [10].

Л.А. Schellekens с соавт [10] показали, что аутоантитела, реагирующие с синтетическими пептидами, содержащими необычную аминокислоту – цитруллин, посттрансляционно модифицированный остаток аргинина, присутствуют в сыворотках больных РА.

Целью настоящего исследования было определить встречаемость АКА у больных РА при использовании двух различных методов: НИФ и Western-blott.

Результаты. Исследованы сыворотки 58 больных с достоверным РА (43 жен и 15 муж) и 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту с основной группой.

* Доложено на Конференции ГУ Институт ревматологии РАМН "Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний", Москва, 13-15 ноября 2002 г.

Адрес: Польша, Варшава, ул.Спартанска, 1. Институт ревматологии.

IgM-РФ выявлялся в 22% из 58 больных РА, тогда как АКА были обнаружены в 76% случаев. Частота АКА не зависела от длительности заболевания и возраста больных. Не установлено корреляции между этими антителами и другими острофазовыми белками. Используя в НИФ несколько вариантов цитруллин-содержащих пептидов, мы обнаружили антитела в 76% сывороток больных РА. Специфичность их составила 96%.

Специфическая природа АКА и присутствие их при раннем РА, даже до появления других признаков заболевания, указывает на возможную роль цитруллин-содержащих эпитопов в патогенезе РА. Однако сведения о частоте их

выявления, специфичности, а также способности быть маркером определенных антител остаются довольно противоречивыми [2,4,14,19].

Заключение. Несмотря на имеющиеся противоречия в оценке значения таких антител, как АКА, АФА, антитела к цитоплазме нейтрофилов, очевидно, что все они могут быть полезны в диагностике раннего РА. Некоторые из них, вероятно, могут использоваться как предикторы прогрессирования деструктивных изменений суставов. Вопрос о роли АКА в развитии РА и их диагностическая ценность требует дальнейшего изучения

ЛИТЕРАТУРА

1. Aho K., Palosuo T., Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1994, 23, 379.
2. Berthelot J.M., Maugars Y., Castagne A. et al. Antiperinuclear factors are present in polyarthritis before ACR criteria for rheumatoid arthritis are fulfilled. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 123.
3. Bizzaro N. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin. Chemistry*, 2001, 47, 1089.
4. Cordonnier C., Meyer O., Palazzo E. et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35, 620.
5. Johnson G.D., Carvalho A., Holborow E.J. et al. Antiperinuclear factor and keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, 40, 263.
6. Kirstein H., Mathiesen F.K. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1987, 16, 331.
7. Kurki P., Aho K., Palosuo T. et al. Immunopathology of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 8, 914.
8. Palosuo T., Lukka M., Alenius H. et al. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int. Arch. Allerg. Immunol.*, 1998, 115, 294.
9. Quismorio F.P., Kaufman R.L., Beardmore T. et al. Reactivity of serum antibodies to the keratin layer of rat esophagus in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1983, 26, 494.
10. Schellekens G.A. Citrulline is an essential constituent of antigens determinants recognized by rheumatoid arthritis - specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 273.
11. Serre G.: Autoantibodies to filaggrin/deiminated fibrin /AFA/ are useful for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis, and are probably involved in the pathophysiology of the disease. *Joint Bone Spine*, 2001, 68, 105.
12. Serre G., Vincent C.: Filaggrin /keratin/ autoantibodies. In: Peter J.B., Shoenfeld Y. ed. *Autoantibodies*. Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1996, 271.
13. Simon M., Girbal E., Sebbag M. et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies", autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 1387.
14. Slack S.L., Mannik M., Dale B.A. Diagnostic value of antibodies to filaggrin in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 5, 847.
15. Smolen J.S.: Autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Autoantibody Manual C1.1.*, 1996, 1, 1.
16. Vincent Ch., Berthelot J.M., Youinou P. et al. The antigens defined by antikeratin antibodies /AKA/. *Autoantibody Manual B1.5*, 1996, 1, 12.
17. Vincent Ch., Serre G., Lapeyre F. et al.: High diagnostic value in rheumatoid arthritis of antibodies to the stratum corneum of rat oesophagus epithelium, so-called "antikeratin antibodies". *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 712.
18. Young B.J.J., Mallaya R.K., Leslie R.D.J. et al. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.*, 1979, 2, 97.
19. Zabek J., Brzezicki J., Biernacka E. et al. Przeciwciała przeciwko cytokeratynie jako marker wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatol.*, 2001, 39, 303.

Поступила 10.05.02

Abstract

Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis

J. Zabek

Objective. To assess frequency of antikeratin antibodies (AKA) in rheumatoid arthritis (RA).

Methods. AKA were measured by indirect immunofluorescence and Western blott in serum of 58 RA patients (43 f and 15 m) and 30 healthy donors.

Results. AKA were found in 76% of RA patients not depending of duration of the disease and age of patients. AKA specificity for RA was 96%.

Conclusion. Role of AKA in the development of RA and their diagnostic significance need further examination.

Key words: antikeratin antibodies, rheumatoid arthritis, diagnosis.