

Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом

Н.В. Демидова
НИИР РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь SE (shared epitope), АЦЦП и IgM РФ с активностью заболевания и их прогностическую значимость у больных ранним ревматоидным артритом (рРА).

Материал и методы. В исследование включено 98 (78жен., 20муж.) больных с ранним РА, ср. возраст $47,9 \pm 13,7$ г, длительность симптоматики $7,4 \pm 5,8$ мес., РФ-положительных 67 (68,4 %), АЦЦП позитивных 63 (64,3%). Наличие 1 или 2 SE (SE+/ SE+ или SE+/ SE-) было определено у 63 (64,3%), а отсутствие SE у 35 (35,7%). У 45 (45,9%) определялась совместная комбинация АЦЦП+/SE+. У 38 (38,7%) выявлено сочетание SE, АЦЦП и РФ. Активность РА оценивалась по интегральному индексу DAS28, функция - с помощью индекса HAQ. На иммунонепелометрическом анализаторе (BN-100, Dade Behring, Германия) определяли концентрацию С-реактивного белка (hsCRP). IgMРФ ревматоидный фактор (РФ)-определялся иммунонепелометрическим методом на автоматическом анализаторе (BN-100, Dade Behring, Германия). АЦЦП2 определяли ИФМ с помощью коммерческих наборов "Axis Shield Diagnostics" (Великобритания). Геномная ДНК была выделена методом солевой экстракции с использованием хлорида натрия. Олиготипирование генов HLA-DRB1 проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов «HLA-DR-TEX» (производитель-НПО «ДНК-Технология», Москва).

Результаты: У SE+/ SE- и SE+/ SE+ пациентов достоверно выше был уровень АЦЦП, чем в группе SE-/SE- ($p=0,004$). Между группой больных SE+/АЦЦП+ и всеми остальными группами были выявлены статистически значимые различия по уровню IgM РФ: 351,7(535,8)МЕ/л и 67,8 (140,7)МЕ/л соответственно ($p<0,001$, тест Манн-Уитни). Через год динамического наблюдения активность заболевания (DAS28) была достоверно выше у больных при наличии SE+/SE+ ($p=0,017$). При первичном рентгенологическом обследовании эрозивный артрит определялся у 25 (25,5%) больных рРА. Через 12 месяцев эрозивные изменения были выявлены у 48 (49%) больных. Достоверных различий в частоте эрозивных изменений не было выявлено между группами больных SE+/АЦЦП+ и остальными как в дебюте заболевания, так и через год ($p=0,08$), но имелась тенденция к более быстрому прогрессированию (новые эрозии появлялись почти в 2 раза чаще) в группах пациентов при наличии SE+ и совместном одновременном определении SE+/АЦЦП+.

Заключение: Наличие SE ассоциируется с высоким уровнем АЦЦП, особенно у гомозигот. При сочетанном присутствии SE и АЦЦП уровень IgM РФ был достоверно выше. Высокая воспалительная активность через год динамического наблюдения сохранялась у пациентов при наличии SE. У 23,5% пациентов отмечено прогрессирование эрозивных изменений в суставах в течение года наблюдения.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, антицитруллиновые антитела, ревматоидный фактор, SE-shared epitope

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. Заболевание поражает лиц преимущественно трудоспособного возраста, и несмотря на последние достижения в терапии, РА имеет тенденцию к прогрессированию, приводящему к снижению качества жизни и частой инвалидизации пациентов [1,2]. Ежегодная частота возникновения новых случаев РА составляет около 0,02% [3].

Ранний РА (rPA) является условно выделяемой клинико-патогенетической стадией болезни без четких временных рамок, характеризующейся отсутствием паннуса — морфологической основы суставной деструкции. Ряд исследователей ранним РА считают период от постановки диагноза до появления эрозий, в среднем составляющий 2 года [4]. Известно, что наиболее агрессивное течение РА наблюдается именно в первые несколько лет от начала заболевания. Отмечено, что уже на самых ранних стадиях заболевания у 25-40% пациентов могут выявляться костные эрозии, что определяет неблагоприятный прогноз заболевания [5-7]. Выявлено, что при длительности РА менее 6 месяцев до 40% пациентов имеют эрозии в суставах [8], а при первом обращении в клиники раннего артрита (КРА) они выявляются в 25% случаев [9].

При раннем РА участие структурных изменений в формировании функциональной недостаточности довольно скромное, основной вклад вносит активность заболевания. Было показано, что одним из значимых прогностических признаков быстро прогрессирующего варианта течения заболевания является сохранение симптомов в течение 12-14 недель [10]. По результатам работы Н.В.Чичасовой, у больных со стойко сохраняющейся воспалительной активностью процесс деструктивного поражения суставов более выражен, чем у пациентов с интермиттирующей активностью.

С другой стороны, прогрессирование заболевания зависит от ряда других клинических, иммуногенетических и иммунологических факторов.

Факторами риска прогрессирования рентгенологических повреждений при rPA являются: высокие титры РФ, позитивность по АЦЦП, раннее появление эрозий в суставах, высокая активность в начале заболевания, полиартикулярное поражение, носительство HLA-Dw4 и HLA-Dw14 (DRB1*04ген).

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется изучению прогностического значения антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и HLA-DRB1 аллелей (SE-shared epitope) и их взаимосвязи с активностью заболевания.

АЦЦП обладают при РА достаточно высокой чувствительностью (75-90%) и специфичностью (96-

100%) [11]. Прогностическая значимость в отношении рентгенологической прогрессии РА тщательно анализировалась как в проспективных, так и в поперечных исследованиях. В 5 летнем проспективном исследовании на 191 больном ранним РА прогрессирование эрозивного процесса к 3 году болезни отмечалось в 32% случаев, к 5 году в 42% [12]. Чувствительность определения АЦЦП в отношении прогноза прогрессии индекса Шарпа составила 67%, а специфичность-56%. Авторы отдают предпочтение определению антител к ЦЦП в сравнении с РФ.

L.De Rycke показал, что при одновременном наличии у пациента антител к ЦЦП, РФ и HLA-DRB1 аллелей вероятность быстрого рентгенологического прогрессирования в 10 раз выше, чем у пациентов без этих маркеров. Эти данные подтверждены в ряде других исследований [13-18].

В масштабном исследовании на 268 больных ранним РА было продемонстрировано, что пациенты АЦЦП + и SE + в дебюте заболевания имеют более выраженную степень суставной деструкции. Неожиданно, что степень суставной деструкции не различалась в группах АЦЦП+/SE- и АЦЦП-/SE+ ($p=0,01$), или АЦЦП-/SE+ и АЦЦП-/SE- ($p=0,09$). Это говорит о том, что наибольшая степень суставной деструкции наблюдается у больных при совместном присутствии АЦЦП и SE [19].

Как показали исследования R. Sanmarti, женский пол, АЦЦП и HLA-DRB1*04 являются наиболее значимыми предикторами костной деструкции. Процент эрозий возрастает с 18,3% в дебюте до 28,9% через 12 месяцев и до 44,6% через 24 месяца, несмотря на существенное снижение активности заболевания. Новые эрозии появляются у 33% пациентов через 2 года.

Однако факторы риска неблагоприятного прогноза rPA окончательно не определены, что требует дальнейшего изучения роли иммуногенетических маркеров.

Целью исследования явился анализ взаимосвязи SE, АЦЦП и IgM РФ с клинической картиной заболевания и их прогностической значимости у больных rPA на основе анализа результатов динамического наблюдения в течение 12 месяцев.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 98 больных с rPA исходно и через 12 месяцев, с продолжительностью болезни не более 2 лет, наблюдавшихся в рамках программы РАДИКАЛ («Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение») в клинике Института ревматологии РАМН. Диагноз РА устанавливался на основе классификационных критериев ACR 1987г.

Среди обследованных больных преобладали женщины (79,6%), соотношение мужчин и женщин составило 1:3,9. Ср. возраст больных — 47,9 года. Длительность болезни с момента появления сим-

птомов поражения суставов до включения в исследование — $7,4 \pm 5,8$ мес. Большинство пациентов 67 (68,4 %) было серопозитивными по ревматоидному фактору, 63 (64,3%) позитивными по АЦЦП. Наличие 1 или 2 SE (SE+/ SE+ или SE+/ SE-) было определено у 63 (64,3%) больных, а отсутствие SE у 35 (35,7%). Почти у половины пациентов (45,9%) определялась комбинация АЦЦП+/SE+. У 38 (38,7%) больных было выявлено сочетание положительных значений SE, АЦЦП и РФ. У 25,5% пациентов рентгенологически выявлялись эрозии в суставах кистей или стоп.

Пациентам проводилось стандартное клиническое исследование с определением числа припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, осуществлялась оценка суставного синдрома с помощью суставного индекса Ричи, активность РА определялась с помощью интегрального индекса DAS28 (по 4 показателям — число припухших и болезненных суставов из 28 возможных, СОЭ, общая оценка состояния здоровья пациентом (ООЗП)), функционирование больного в повседневной жизни определялось количественно с использованием русской версии индекса HAQ.

Всем пациентам при поступлении проводилось стандартное лабораторное обследование крови. Кроме того, определяли концентрацию С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP) с использованием иммунофелометрического анализатора (BN-100, Dade Behring, Германия) (верхняя граница нормального содержания 5,0 мг/л). Определение ревматоидного фактора (РФ) проводилось полуколичественно стандартной методикой (латекс-тест), а также количественным иммунофелометрическим методом (IgMPФ) на автоматическом анализаторе (BN-100, Dade Behring, Германия) (верхняя граница нормального содержания 15,0 МЕ/л). Концентрацию АЦЦП определяли ИФМ с помощью коммерческих наборов "Axis Shield Diagnostics" (Великобритания) согласно инструкции фирмы-изготовителя (верхняя граница нормы ("cut-off") — 5,0 ЕД/мл). Геномная ДНК была выделена методом солевой экстракции с использованием хлорида натрия [20]. Олиготипирование генов HLA-DRB1 проводилось методом полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов «HLA-DR-TEX» (производитель-НПО «ДНК-Технология», Москва). К SE относили аллели *01, *0401, *0404, *0405, *0408, *10. Подробное описание метода представлено в отечественной публикации Л.Такумовой и И.Гусевой [21].

Всем больным проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (передне-задней) проекции с использованием стандартных режимов на рентгенодиагностическом комплексе «Bennett» (США), суммарная поглощенная доза составила 0,04 мЗв.

После установления диагноза больным была назначена базисная противовоспалительная тера-

пия (БПВП): 11 (11,2%) больных получали сульфасалазин в дозе 2г/сут, 68 (69,4%) — метотрексат per os или в/м в дозе 15мг/нед, 19 (19,38%) — лефлуномид 20 мг/сут, 34 (34,7%) пациентам с высокой степенью активности были назначены низкие дозы преднизолона перорально (5-10мг/сут).

Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в соответствующую компьютерную базу, с последующей статистической обработкой при помощи стандартного статистического пакета программ (SPSS 10.0). Средние значения непрерывных числовых параметров в настоящей работе представлены в виде $M \pm SD$. Для определения достоверности различий средних значений непрерывных числовых параметров использовался t-тест Стьюдента, при отсутствии нормального распределения и наличии большого разброса данных использовался тест Манн-Уитни. Для определения значимости отличия ранговых переменных использовался параметр χ^2 и точный тест Фишера.

Результаты

При первичном рентгенологическом обследовании эрозивный артрит определялся у 25 (25,5%) больных рРА. Через 12 месяцев наблюдения отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика: эрозивные изменения были выявлены у 48 (49%) больных. Частота развития эрозивного артрита определялась в 2 раза чаще у пациентов при наличии хотя бы одного SE (табл.1). Достоверных различий в частоте эрозивных изменений не было выявлено между группами больных SE+/АЦЦП+ и остальными как в дебюте заболевания, так и через год ($p=0,08$) (табл.2).

Таблица 1.
ВЛИЯНИЕ SE НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭРОЗИВНОГО ПРОЦЕССА

Генотипы SE	Появление новых эрозий через год наблюдения n=98	
	нет	есть
Отсутствие SE		
SE-/SE-	28(80%)	7(20%)
Наличие 1 или 2 SE		
SE+/SE-	34(79,1%)	9 (20,9%)
SE+/SE+	13 (65%)	7 (35%)

$P=0,39$

Таблица 2
ПОЯВЛЕНИЕ ЭРОЗИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОДНОВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ SE И АЦЦП

	Эрозии на первый визит n=98		Появление новых эрозий через год n=98	
	нет	есть	нет	есть
SE+/АЦЦП+	33(73,3%)	12(26,7%)	31(68,9%)	14(31,1%)*
Другие комбинации	40(75,5%)	13(24,5%)	44(83%)	9(17%)

$p=0,46$, $p^*=0,08$

Среднее значение АЦЦП составило 38,0 [0,45;100] ЕД/мл, Ig М РФ 53,8 МЕ/мл [9,5; 184,9].

Высокие уровни АЦЦП (≥ 100 ЕД/мл) определялись у 32 (32,7%) пациентов.

У SE-/SE- пациентов достоверно ниже был уровень АЦЦП: 30,4(42,4) ЕД/мл, чем в группе SE+/SE-: 62,2(46,3)ЕД/мл и SE+/SE+: 47,3 (39,3) ЕД/мл ($p=0,004$). Достоверных различий по уровню Ig М РФ в данных подгруппах больных не было выявлено. Значение Ig М РФ по подгруппам: 88,7(164,8)МЕ/л, 225,6(312,6)МЕ/л и 352(734,6) МЕ/л ($p=0,181$). (табл.3) Существенных различий по частоте назначения БПВП и глюкокортикоидов по SE – и SE+ группам обнаружено не было.

Таблица 3

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕЗУЛЬТАТАМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РА

Генотипы SE	АЦЦП, ЕД/мл	Ig М РФ, МЕ/л	hsCRP, мг/л
SE-/SE- (n=35)	30,4(42,4)**	88, 7(164,8)	13,3(14,5)
SE+/SE- (n=43)	62,2(46,3)*	225,6(312,6)	24,2(35,4)
SE+/SE+ (n= 20)	47,3(39,1)	352,8(734,7)	12,1(11,4)

Примечание: **)- среднее (стандартное отклонение)

*) $p<0,005$, тест Манн-Уитни

Между группой больных SE+/АЦЦП+ и остальными группами были выявлены достоверные различия по уровню IgM РФ: 351,7(535,8)МЕ/л и 67,8(140,7)МЕ/л соответственно ($p<0,001$, тест Манн-Уитни).

Интегральный показатель активности DAS 28 в дебюте заболевания был равен 5,57 балла [4,65; 6,19], через год наблюдения 3,44 балла [2,74; 4,46]. Значение DAS 28 при первом визите соответствовал высокой активности болезни как в группе больных SE-/SE-, так и в группе, имеющей хотя бы один SE. В группе больных SE-/SE-: DAS 28 равен $5,50 \pm 1,21$ балла, при SE+/-SE: $5,23 \pm 1,13$ балла и в группе SE+/SE+ $5,63 \pm 1,45$ балла. К концу первого года наблюдения активность заболевания была достоверно выше у больных при наличии SE+/SE+. У больных SE+/SE-: DAS 28 был равен $3,37 \pm 1,16$ балла, у SE+/SE+ $4,45 \pm 1,67$ балла, а при отсутствии SE DAS28 равнялся $3,32 \pm 1,44$ балла, $p=0,017$. (рис.1).

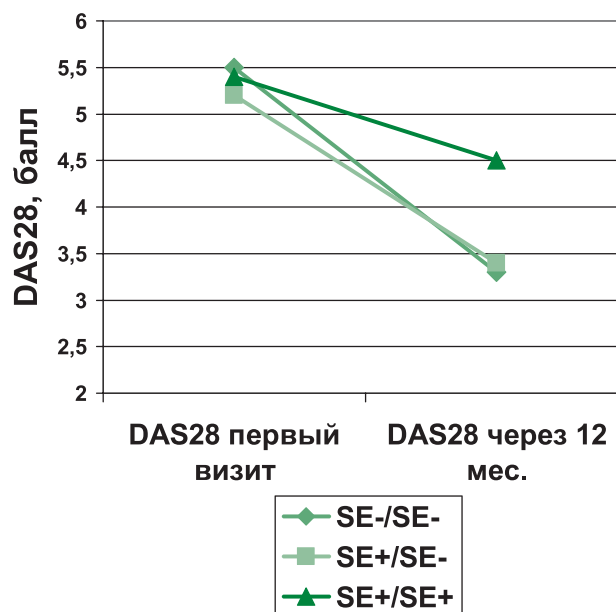
По уровням HAQ данные подгруппы не различались как в дебюте заболевания ($p=0,8$), так и через год динамического наблюдения ($p=0,4$).

Обсуждение

На основании анализа результатов нашей работы были получены достоверные данные о взаимосвязи SE и АЦЦП, особенно при двойном наборе SE (SE+/SE+). Ассоциативная связь показателей SE и АЦЦП подтверждает, что иммунный ответ на цитруллинированные пептиды может определяться носительством тех или иных молекул HLA

ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ РА В ДИНАМИКЕ ОТ НАЛИЧИЯ SE

Рисунок 1



[24]. Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными (табл.5). Диагностическая значимость АЦЦП в дебюте заболевания подтверждена для агрессивного течения рРА данными исследований последних лет [22,23].

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ SE И АЦЦП У БОЛЬНЫХ РРА

Исследование	год	Число пациентов n	Длительность заболевания (годы)	SE+/АЦЦП+ n(%)
1.Van Gaalen F.A et al. [19].	2004	268	2 года	118 (44)
2.L De Rycke et al. [25].	2004	180	До 5 лет	59(32,7)
3.E.Berglin et al. [26].	2004	57	3 года	16 (28)
4.Furuuya T et al. [27].	2007	110	2 года	51(46,4)
5.L Michou et al. [28].	2008	274	3 года	179(65,3)
6. Собственные данные	2008	98	2 года	45 (45,9)

При совместном определении SE+/АЦЦП+ уровень РФ статистически значимо был выше. Определить влияние одновременного наличия у пациента антител к ЦЦП, РФ и SE на рентгенологическое прогрессировании нам предстоит в следующей работе.

На фоне терапии отмечалось снижение воспалительной активности. Однако у гомозиготных пациентов (SE+/SE+) через год динамического наблюдения активность заболевания оставалась достоверно более высокой, что совпадает с результатами других исследований [19,23].

У 23,5% пациентов отмечено прогрессирование эрозивных изменений в суставах в течение пер-

вых 12 месяцев заболевания. Нами не выявлено достоверной разницы в интенсивности суставной деструкции между SE- и SE+ пациентами и между SE+/АЦЦП+ пациентами и другими группами, что скорее всего обусловлено недостаточным количеством пациентов и длительностью наблюдения всего 1 год. Однако следует отметить, что новые эрозии появлялись почти в 2 раза чаще в группах пациентов при наличии SE+ и совместном присутствии SE+/АЦЦП+. Таким образом, закономерности прогрессирования деструкции суставов при рРА требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Ревматические болезни в России в начале XXI века. Научно-практич. ревматол., 2003, 1, 6-10.
2. Эрдес Ш., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России. РМЖ, 2004, 20, 1121-2.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русс. мед. журн., 2002, 10(6), 294-301.
4. Scott D.L. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum., 2002, 46(2), 286-90.
5. Bruynesteyn K., Landewe R., van der Linden S., van der Heijde D. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample size for trials with 3 months follow up. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63, 1413-8.
6. Caruso Y., Santandrea S., Sarzi Puttini P. et al. Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1990, 10, 1263-7.
7. Matsuda Y., Yamanaka H., Higami K., Kashiwazaki S. Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol., 1998, 25(3), 427-32.
8. Hannonen P., Mottenen T., Hakola M., Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48 week double-blind, prospective, placebo-controlled study. Arthritis Rheum., 1993, 36, 1501-9.
9. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H et al. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 1084-8.
10. Quinn M.A., Conaghan P.G., Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology (Oxford), 2001, 40, 1211-20.
11. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные. Клин. мед., 2007, 85(8), 4-9.
12. Mayer O., Labbare C., Moore D. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 120-6.
13. Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K. et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, 196-201.
14. Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J. et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. Arthritis Rheum., 2002, 46, 906-12.
15. Quinn M.A., Gough A.K., Green M.J. et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. Rheumatology, 2006, 45, 478-80.
16. Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann. Rheum. Dis., 2004, 63, 1085-9.
17. Gorman J.D., Lum R.F., Chen J.J. et al. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3 240 rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum., 2004, 50, 400-12.
18. Van der Helm-van Mil A.H., Verpoort K.N., Breedveld F.C. et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 2005, 7, 949-58.
19. Van Gaalen F.A., van Aken J., Huizinga T.W., et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2004, 50, 2113-21.
20. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res., 1988, 16, 12-5.
21. Таукумова Л.А., Гусева И.А. Аллели HLA-DRB1 у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 29-34.
22. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, Ig M and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Rheumatol., 2003, 42, 677-80.
23. Syversen S.W., Gaarder P.I., Goll G.L. et al. High

Выводы

1. SE достоверно ассоциировался с высоким уровнем АЦЦП, особенно у гомозигот SE+/SE+.
2. Высокий уровень IgM РФ статистически достоверно определялся у больных при одновременном выявлении SE+/АЦЦП+.
3. У гомозиготных (SE+/SE+) больных достоверно сохранялась высокая воспалительная активность заболевания (DAS 28) через год динамического наблюдения.

- anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67, 212-7.*
24. Hill A.J., Southwood S., Sette A. et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J. Immunol.*, 2003, 171, 538-41.
 25. L De Rycke, I Peene, I E A Hoffman et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1587-93.
 26. Berglin E., Padyukov L., Sundin U. et al. 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, 6, 303-8.
 27. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N et al. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25(2), 219-24.
 28. L Michou, V N Teixeira, C Pierlot et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(4), 466-70.

Поступила 01.12.08

Abstract

N.V. Demidova

Relationship of immunogenetic and immunologic markers and their influence on disease activity and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis.

Objective. To study relationship of shared epitope (SE), anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP) antibodies and IgM rheumatoid factor (RF) with disease activity and their prognostic significance in pts with early rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 98 pts with early RA (78 female, 20 male, mean age $47,9 \pm 13,7$ years, mean disease duration $7,4 \pm 5,8$ years) were included. 67 (68,4%) from them were RF positive and 63 (64,3%) – ACCP positive. 1 or 2 SE (SE+/SE- or SE+/SE+) was present in 63 (64,3%) pts. SE was absent in 35 (35,7%) pts. 45 (45,9%) pts had ACCP+/SE+ combination. 38 (38,7%) pts were SE, ACCP and RF positive. Activity of RA was assessed with DAS28 and functional status – with Russian version of HAQ questionnaire. C-reactive protein (hsCRP) and IgM RF level was evaluated by nephelometric immunoassay (NIA) with automatic analyzer BN-100, Dade Behring, Germany. ACCP2 was measured by NIA with commercial kits “Axis Shield Diagnostics”, Great Britain. Genomic DNA was isolated by salt extraction with sodium chloride. HLA DRB1 gene oligotyping was performed by polymerase chain reaction with kits “HLA-DR-TEX” (manufacturer SIA “DNA-Technology”, Moscow).

Results. ACCP level in SE+/SE- and SE+/SE+ pts was significantly higher than in SE-/SE- pts ($p=0,004$). IgM RF level in SE+/ACCP+ pts significantly differ from the rest: $351,7 \pm 535,8$ IU/l and $67,8 \pm 140,7$ IU/l respectively ($p<0,001$, Mann-Whitney test). After one year of follow up disease activity (DAS28) was significantly higher in SE positive pts, in homozygotes ($p=0,017$). At baseline radiological examination erosive arthritis was present in 25 (25,5%) pts with early RA. After 12 months erosions were revealed in 48 (48,97%) pts. Erosive changes in SE+/ACCP+ pts did not differ from the rest pts at baseline and after one year of follow up ($p=0,08$).

Conclusion. Presence of SE is associated with high ACCP level, particularly in homozygotes. In SE+/ACCP+ pts IgM RF level was significantly higher. After one year of follow up high inflammatory activity was maintained in SE positive pts. Erosive changes progressed in 23,47% of pts during one year of follow up. SE+ and SE+/ACCP+ pts showed a tendency to faster progression (new erosions appeared almost twice more frequently).

Key words: early rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, shared epitope