

Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите

А.С. Авдеева¹, М.В. Черкасова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru
Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 25.05.2021
Принята 04.03.2022

Цель исследования — оценить взаимосвязь антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) с активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, а также динамику на фоне различных схем терапии
Материал и методы. В исследование включено 232 пациента с диагнозом ревматоидный артрит (РА); в динамике было обследовано 187 пациентов из которых 90 имели раннюю стадию заболевания и 142 — развернутую.

Результаты. Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) отмечался у 77 (85,6%), высокопозитивный уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) — у 29 (70,7%) пациентов. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с оценкой по DAS28 ($r=0,4$; $p=0,04$). Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%) больных, АМЦВ — у 70 (79,5%). Отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации АМЦВ с оценками по SDAI ($r=0,4$; $p=0,02$), CDAI ($r=0,4$; $p=0,02$). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено как в группе раннего, так и в группе развернутого РА. Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечалось более высокое значение суммарного счета Sharp (96,5 (65,0–122,0)) по сравнению с негативными или низкопозитивными ($n=27$) больными (57,0 (31,0–88,0); $p<0,05$). Уровень АМЦВ статистически значимо снижался на фоне терапии ритуксимабом и толизумабом через 12 и 24 недели; концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении лечения.

Заключение. Уровень АМЦВ коррелирует с воспалительной активностью, развитием деструкции костной ткани, снижается на фоне терапии. АЦЦП является более стабильным показателем, имеет важное значение для диагностики заболевания, незначительно изменяется на фоне терапии и не требует мониторинга.

Ключевые слова: АЦЦП, АМЦВ, ревматоидный артрит, активность заболевания, суставная деструкция
Для цитирования: Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Различное клиническое значение антител к цитруллинированным белкам при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):181–187.

DIFFERENT CLINICAL RELEVANCE OF ANTI-CITRULLINATED PROTEINS ANTIBODIES IN RA PATIENTS

Anastasia S. Avdeeva¹, Mariya V. Cherkasova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective — to find a potential relationship between ACPA and disease activity, bone destruction, and ACPAs responses to various therapeutic regimens.

Materials and methods. The study included 232 patients with rheumatoid arthritis (RA); 90 patients had early RA; 142 patients had advanced stage of the disease.

Results. 77 (85.6%) patients with early RA were high positive for anti-CCP, and 29 (70.7%) patients — high positive for anti-MCV. A positive correlation was found between anti-MCV and DAS28 ($r=0.4$; $p=0.04$). As for advanced RA, 78 (80.4%) patients were high positive for anti-CCP, and 70 (79.5%) — for anti-MCV. There was a positive correlation between anti-MCV concentration and SDAI ($r=0.4$; $p=0.02$), as well as CDAI ($r=0.4$; $p=0.02$). No significant correlations were found between the anti-CCP levels and activity indices, anti-CCP and acute-phase parameters in both early and advanced RA groups. Higher total Sharp scores (96.5 (65.0–122.0)) were found in pts high positive for anti-MCV ($n=79$), compared to low-positive/negative ($n=27$) patients (57.0 (31.0–88.0); $p<0.05$). Anti-MCV levels dropped significantly in pts on rituximab and tocilizumab therapy at weeks 12 and 24 after initiation of treatment, while high anti-CCP concentration persisted throughout the treatment.

Conclusion. Anti-MCV levels correlated with inflammatory activity and development of bone destruction, and were decreasing in pts on treatment. Anti-CCP was less responsive, showed minor changes during treatment, therefore its' thorough monitoring was not feasible.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, bone destruction, anti-citrullinated proteins antibodies

For citation: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):181–187 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-181-187

Для ревматоидного артрита (РА) как аутоиммунного заболевания характерно присутствие в сыворотке крови и синовиальной жидкости широкого спектра аутоантител с различной специфичностью, в том числе ревматоидных факторов (РФ) классов IgM, IgA и IgG и аутоантител, реагирующих с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой

которых является посттрансляционная модификация [1, 2], опосредованная их цитруллинированием, карбамилированием, ацетилированием, перекисным окислением, и др. [3, 4]. Важное значение как для диагностики РА, так и для оценки тяжести и прогноза заболевания имеет изучение уровня антител к цитруллинсодержащим белкам (АЦБ).

АЦБ — это широкая группа антител, включающая в себя антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к цитруллинированной α -энолазе [5–9]. В настоящее время из группы АЦБ в клинической практике наиболее широко используется определение содержания АЦЦП и АМЦВ. Определение АЦЦП очень полезно для диагностики раннего РА, дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с развитием экстра-артикулярных (системных) проявлений [10], риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений [11, 12], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [13]. АМЦВ имеют высокую чувствительность и эффективность определения для диагностики РА, при этом отмечается более низкая специфичность данных антител по сравнению с АЦЦП [8, 9, 14]. Показано, что АМЦВ может являться лучшим, нежели АЦЦП, предиктором неблагоприятного рентгенологического прогноза суставной деструкции [14]. При этом разные авторы приводят противоречивые данные о взаимосвязи АМЦВ с активностью заболевания.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительным и специфичным биомаркером РА (невинный свидетель — innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Предполагается, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Это в свою очередь зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал» — second hit) — инфекции, генетических факторов, репертуара Т-клеточных рецепторов, эпигенетических нарушений и др., — усиливающих «провоспалительный» потенциал аутоантител. Однако истинная природа этих факторов и конкретные механизмы, ведущие к усилению «патогенности» аутоантител, требуют дальнейшего изучения [15].

Недавновременную клиническую практику было введено понятие «иммунологическая ремиссия» [16]. Иммунологической ремиссией называется состояние, характеризующееся отсутствием клинических и инструментальных признаков воспаления и подтвержденной сероконверсией по IgM РФ и/или АЦЦП. Таким образом, учитывая вклад аутоантител в патогенез РА, представляется важным оценить их взаимосвязь с активностью заболевания и развитием деструктивных изменений в суставах, динамику на фоне различных схем терапии, а также уточнить возможность достижения иммунологической ремиссии РА.

Материал и методы

В исследование включено 232 пациента с диагнозом РА; в динамике было обследовано 187 пациентов. Все больные были госпитализированы и находились

на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ранним РА (n=90)	Пациенты с развернутым РА (n=142)	Здоровые доноры (n=60)
Пол:			
– мужчины	16	19	6
– женщины	74	123	54
Средний возраст (годы), Ме (ИР)	53,0 (38,0–58,5)	51,0 (43,0–60,0)	42,3 (35,8–54,6)
Длительность заболевания (мес.), Ме (ИР)	5,0 (4,0–9,0)	56,0 (24,0–96,0)	–
Рентгенологическая стадия, n (%):			
– I	26 (28,9)	4 (2,8)	
– II	59 (65,6)	54 (38,0)	–
– III	5 (5,6)	61 (42,9)	
– IV	0	23 (16,2)	
Функциональный класс, n (%):			
– I	37 (41,1)	22 (15,5)	
– II	50 (55,6)	112 (78,9)	
– III	3 (3,3)	8 (5,6)	
– IV	0		
DAS28 (баллы), Ме (ИР)	5,3 (4,4–6,1)	6,2 (5,5–6,8)	–
СОЭ (мм/ч), Ме (ИР)	33,0 (18,0–50,0)	48,0 (30,0–70,0)	–
СРБ (мг/л), Ме (ИР)	18,8 (4,2–48,5)	27,2 (13,8–49,0)	0,8 (0,2–1,7)
Позитивные по IgM РФ, n (%)	72 (80)	116 (81,7)	0
АЦЦП-позитивные, n (%)	83 (92,2)	121 (85,2)	0

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИР – интерквартильный размах; DAS28 – Disease Activity Score; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Среди включенных в исследование больных преобладали женщины (соотношение женщин и мужчин в группе пациентов с ранним РА составило 4,6 к 1, в группе с развернутым РА – 6,5 к 1) среднего возраста (медиана возраста в группе больных с ранним РА – 53 года, в группе развернутого РА – 51 год). Медиана длительности заболевания в группе пациентов с ранним РА составила 5 месяцев, в группе с развернутым РА – 56 месяцев. Большинство больных имели II и III рентгенологические стадии, II функциональный класс. Пациенты имели повышенные уровни острофазовых показателей, большинство больных были позитивны по IgM РФ (80% пациентов из группы с ранним РА, 81,7% – из группы с развернутым РА) и АЦЦП (92,2 и 85,2% пациентов соответственно).

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на ряд групп: больные с ранним РА

до включения в исследования получали терапию БПВП, им всем была инициирована терапия метотрексатом (МТ) (Методжект) подкожно по 10 мг в неделю с быстрой эскалацией дозы до 20–25 мг в неделю. Каждые 12 недель больные осматривались экспертом, и в зависимости от активности заболевания решался вопрос о смене лечения или продолжении прежней терапии. При недостаточной эффективности МТ к лечению добавлялись ГИБП.

В группе больных с развернутым РА был выделен ряд подгрупп: пациенты, получавшие анти-В-клеточную терапию (34 больных получали оригинальный ритуксимаб (РТМ), в т. ч. 12 (35%) – в дозе 500 мг, 22 (65%) – в дозе 1000 мг, внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК); 20 больных получили терапию биоаналогом РТМ (Ацеллбия) в дозе 600 мг внутривенно по той же схеме); пациенты, получавшие терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 (43 больных) – тоцилизумабом (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 недели на фоне терапии БПВП, НПВП и ГК. Контрольную группу составили 60 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) (верхняя граница нормы – 17,0 ЕД/мл) и методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Отмечены высокопозитивные (>50,0 ЕД/мл при использовании электрохемилюминисцентного метода и >15,0 ЕД/мл при использовании ИФА), низкопозитивные (17,0–50,0 и 5,0–15,0 ЕД/мл соответственно) и негативные ($\leq 17,0$ и $\leq 5,0$ ЕД/мл соответственно) уровни АЦЦП. Определение концентрации АМЦВ в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для АМЦВ составляла 20 ЕД/мл. Выделены высокопозитивные (>60 ЕД/мл), низкопозитивные (20–60 ЕД/мл) и негативные (≤ 20 ЕД/мл) уровни АМЦВ. Всем больным проводилась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой (передне-задней) проекции с использованием стандартных режимов. Прогрессирование деструктивного процесса в суставах оценивалось по методу Sharp в модификации van der Heijde (1989) с определением суммарного показателя счета эрозий и общего счета рентгенологического прогрессирования суставов к 12-му месяцу наблюдения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллеса; результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (ИР) 25–75-й перцентили. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 77 (85,6%), низкопозитивный – у 6 (6,7%), негативный – у 7 (7,8%). Уровень АМЦВ определялся в группе из 41 больного. Высокопозитивный уровень данного показателя регистрировался у 29 (70,7%), низкопозитивный – у 8 (19,5%), негативный – у 4 (9,8%) пациентов.

Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с числом болезненных суставов из 28 возможных (ЧБС28) ($r=0,4$; $p=0,004$), числом припухших суставов (ЧПС28) из 28 возможных ($r=0,38$; $p=0,04$) и оценкой по DAS28 (Disease Activity Score) ($r=0,4$; $p=0,04$). Статистически значимой корреляционной взаимосвязи уровней АЦЦП с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности не отмечалось. Статистически значимых различий в уровне аутоантител в группах пациентов с зависимости от активности заболевания получено не было.

Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%), низкопозитивный – у 8 (8,2%), негативный – у 11 (11,3%) больных; высокопозитивный уровень АМЦВ выявлялся у 70 (79,5%), низкопозитивный – у 8 (9,1%), негативный – у 10 (11,4%) пациентов.

Отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации АМЦВ с ЧБС28 ($r=0,2$; $p=0,04$), оценкой по SDAI (Simplified Disease Activity Index) ($r=0,4$; $p=0,02$) и оценкой по CDAI (Clinical Disease Activity Index) ($r=0,4$; $p=0,02$). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено.

Для оценки ассоциации уровней аутоантител с развитием деструктивных изменений в суставах все пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня позитивности по АЦЦП и АМЦВ. Статистически значимых различий в суставной деструкции в группах больных в зависимости от позитивности по АЦЦП не выявлено ($p > 0,05$). Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечалось большее количество сужений (82,0 (60,0–105,0)), более высокое значение суммарного счета Sharp (96,5 (65,0–122,0)) по сравнению с негативными или низкопозитивными ($n=27$) больными (50,0 (29,0–82,0) и 57,0 (31,0–88,0) соответственно; $p < 0,05$).

Затем мы оценили динамику АЦЦП и АМЦВ на фоне различных стратегий терапии РА.

Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии

До начала терапии РТМ среди больных, получавших оригинальный РТМ, уровни аутоантител (Ме (ИР)) статистически значимо не отличались у пациентов с хорошим эффектом и умеренным эффектом или отсутствием эффекта от терапии ($p > 0,05$). В группе больных, получавших биоаналог, среди пациентов, хорошо ответивших на лечение, уровень АМЦВ был статистически значимо выше, чем у больных с удовлетворительным эффектом от лечения или его отсутствием (1000 (1000–1000) и 225,9 (60,8–654,5) ЕД/мл соответственно; $p < 0,05$). Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от эффекта препарата представлена в таблицах 2, 3.

Концентрация АЦЦП в сыворотках крови ответивших на терапию пациентов оставалась высокой на всем протяжении терапии РТМ как среди больных, получавших оригинальный препарат, так и среди больных, получавших его биоаналог; у 7% АЦЦП-позитивных больных из группы оригинального препарата и у 15% пациентов из группы биоаналога произошла отрицательная сероконверсия в АЦЦП. Уровень АМЦВ через 12 и 24 недели после начала применения РТМ статистически значимо уменьшался соответственно на 38 и 62% в первой группе и на 46,4 и 60,8% во второй группе (табл. 2, 3).

Учитывая, что применение анти-В-клеточной терапии сопровождалось отрицательной сероконверсией, был оценен процент пациентов, достигших иммунологиче-

Таблица 2. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии оригинальным препаратом РТМ (n=34), Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=34)		
– исходно	100,0 (37,9–100,0)	559,4 (139,2–1000,0)
– 12 недель	100,0 (26,1–100,0)	295,9 (74,0–962,7) ¹
– 24 недели	100,0 (29,0–100,0)	194,7 (58,3–844,8) ¹
Хороший эффект (n=15)		
– исходно	100,0 (37,9–100,0)	950,9 (139,2–1000,0)
– 12 недель	100,0 (100,0–100,0)	757,9 (113,9–1000,0)
– 24 недели	100,0 (27,2–100,0)	606,2 (64,6–988,8)
Умеренный эффект / нет эффекта (n=19)		
– исходно	100,0 (24,7–100,0)	298,7 (132–658,3)
– 12 недель	94,1 (26,1–100,0)	127,5 (58,3–418,5) ¹
– 24 недели	100,0 (14,6–100,0)	110,9 (54,9–449) ¹

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Таблица 3. Динамика уровня аутоантител на фоне анти-В-клеточной терапии в группе терапии биоаналогом РТМ (n=20), Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=20)		
– исходно	112,7 (18,3–264,8)	392,6 (75,7–1000,0)
– 12 недель	71,7 (12,4–161,6)	210,5 (40,3–940,6) ¹
– 24 недели	61,3 (13,12–129,4)	153,8 (43,1–702,8)
Хороший эффект (n=5)		
– исходно	71,2 (31,9–264,5)	1000,0 (1000,0–1000,0)
– 12 недель	71,6 (61,9–227,8)	1000,0 (475,1–1000,0)
– 24 недели	42,4 (13,3–53,2)	295,8 (132,5–329,8) ¹
Умеренный эффект / нет эффекта (n=15)		
– исходно	120,4 (14,2–265,1)	225,9 (60,8–654,5) ²
– 12 недель	71,8 (12,2–154,9)	109,6 (22,9–415,9)
– 24 недели	69,6 (13–135,1)	126,9 (24,4–832,4)

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ² – $p < 0,05$ между группами с хорошим ответом на терапию и умеренным ответом или его отсутствием

ской ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по АЦЦП достигли 4 (7,4%) больных.

Динамика уровня аутоантител на фоне терапии моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6

Динамика лабораторных биомаркеров оценивалась в зависимости от ответа на терапию по критериям Европейской лиги против ревматических заболеваний (EULAR, European League against Rheumatism) и представлена в таблице 4.

Концентрация АЦЦП оставалась высокой весь период терапии ТЦЗ как по группе в целом, так и у пациентов, ответивших на терапию; у 5% АЦЦП-позитивных больных произошла сероконверсия в АЦЦП-негативные результаты. Уровень АМЦВ статистически значимо уменьшался на 70, 69 и 82% через 4, 8 и 24 недели соответственно после начала применения ТЦЗ у пациентов с хорошим ответом и на 62 и 42% от исходного уровня через 8 и 24 недели соответственно у больных с удовлетворительным ответом на терапию.

Таблица 4. Динамика уровня аутоантител на фоне терапии ТЦЗ, Ме (ИР)

Показатели	АЦЦП, ЕД/мл	АМЦВ, ЕД/мл
Группа в целом (n=43)		
– исходно	354,8 (67,9–500,0)	762,3 (106,9–2393,1)
– 2 недели	290,5 (65,6–413,6) ¹	627,9 (116,6–1481,6)
– 4 недели	388,9 (83,7–500,0)	312,2 (81,2–925,3) ¹
– 8 недель	500,0 (84,4–500,0) ¹	266,6 (85,8–927,0) ¹
– 24 недели	355,8 (39,8–500,0)	135,7 (27,0–662,1) ¹
Отвечившие на терапию (n=42)		
– исходно	366,8 (76,9–500)	770,5 (190,7–2393,1) (n=34)
– 2 недели	310,5 (66,4–424,8) ¹	665,5 (264,8–1481,6)
– 4 недели	409,5 (101,7–500,0)	312,2 (81,2–925,5) ¹
– 8 недель	500 (84,4–500,0) ¹	266,7 (85,8–927,0) ¹
– 24 недели	355,7 (39,8–500,0)	134,7 (27,0–662,1) ¹
Хороший ответ (n=35)		
– исходно	200,8 (51,5–500,0)	762,3 (106,9–2393,1) (n=29)
– 2 недели	246,8 (62,6–436,0)	709,1 (116,6–1481,6)
– 4 недели	303,2 (57,2–500,0)	219,7 (75,2–960,3) ¹
– 8 недель	252,6 (44,7–500,0)	233,3 (57,3–853,3) ¹
– 24 недели	240,6 (19,5–500,0)	130,8 (17,3–624,9) ¹
Умеренный ответ / нет ответа (n=7)		
– исходно	403,2 (295,7–500,0)	803,7 (598,7–1233,4)
– 2 недели	364,1 (340,1–389,1)	627,9 (550,6–1623,5)
– 4 недели	500,0 (300,5–500,0) ²	462,0 (313,5–890,2)
– 8 недель	500,0 (500,0–500,0) ²	300,0 (191,6–965,4) ¹
– 24 недели	500,0 (297,0–500,0)	464,4 (42,1–1000,0) ¹

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; ¹ – $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем; ² – $p < 0,05$ между группами с хорошим и умеренным ответом

Учитывая, что применение ТЦЗ сопровождалось отрицательной сероконверсией по АЦЦП, был оценен процент пациентов, достигших иммунологической ремиссии на фоне лечения. К 24-й неделе терапии клинической ремиссии и сероконверсии по АЦЦП достигли 3 (7,1%) больных.

Обсуждение

В нашей работе были получены данные о различном значении АЦЦП и АМЦВ при РА. Уровень АМЦВ позитивно коррелировал с активностью заболевания и ассоциировался с развитием более выраженных деструктивных изменений в суставах в отличие от АЦЦП, корреляции между которым и индексами активности заболевания, а также уровнем острофазовых показателей выявить не удалось. Различное влияние на уровень антител оказывала и терапия. При использовании РТМ концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии, в то время как уровень АМЦВ статистически значимо снижался к 12-й и 24-й неделям наблюдения. В литературе представлены сходные с нашими данные об отсутствии динамики АЦЦП на фоне терапии РТМ [17, 18], и вместе с тем авторы указывают на статистически значимое снижение концентрации АМЦВ в сыворотках крови больных РА, получавших РТМ [19]. В группе больных, получавших ТЦЗ, статистически значимого изменения уровня АЦЦП не наблюдалось, при этом концентрация АМЦВ статистически значимо снижалась с 4-й по 24-ю неделю лечения. Сходные данные были получены М. Sato и соавт. [20]. Авторы выявили статистически значимое снижение содержания IgM РФ на 12-й и 52-й неделях терапии, при этом уровень АЦЦП оставался высоким весь период лечения, а у трех пациентов с низкوپозитивными титрами АЦЦП отмечалась сероконверсия в АЦЦП-негативный вариант.

Полагают, что выраженное уменьшение концентрации АМЦВ у больных РА, получающих БПВП и ГИБП, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [21–23]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [24, 25]. В частности, в работе Н. Bang и соавт. [24] на небольшой выборке пациентов показана прямая корреляционная зависимость между уровнем АМЦВ и оценкой по DAS28 ($r=0,404$). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности заболевания с уровнями АМЦВ в сыворотках крови больных РА [26, 27]. В нашей работе отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь уровней АМЦВ с индексами активности заболевания, а также с числом припухших и болезненных суставов.

По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии, в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [21]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [18, 28]. По нашим данным, отрицательная сероконверсия АЦЦП-позитивных результатов отмечалась у 7% пациентов, получающих оригинальный РТМ, у 15% больных, получающих биоаналог, и у 5% пациентов в группе терапии ТЦЗ (в основном среди больных с изначально

низкوپозитивными уровнями данных антител). Интерес вызывают данные С. Wunderlich и соавт. [29], которые проанализировали влияние различных БПВП (монотерапии МТ, ингибиторов фактора некроза опухоли α , РТМ, ТЦЗ, абатацепта (АБЦ)) на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. За 2,5 года терапии авторы выявили статистически значимое снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и АБЦ. Эта тенденция была более выражена среди больных, хорошо ответивших на лечение. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 пациентов в группе терапии АБЦ и у 2 пациентов в группе, принимавшей РТМ.

Вклад АЦБ в патогенез РА связан с рядом механизмов: усиление нетоза (NETosis; NET – Neutrophil Extracellular Trap, нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов (особый тип клеточной смерти с формированием внеклеточных ловушек, состоящих из хроматина и гранул, способных связывать и уничтожать микроорганизмы), опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [30]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [31, 32]. Установлено, что АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников остеокластов (ОК), обладает способностью индуцировать дифференцировку ОК и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани. Недавно было показано, что поликлональные АЦБ, изолированные из сывороток пациентов с РА, индуцируют остеокластогенез, опосредованный хемокином ИЛ-8 (CXCL1 у мышей) [33], который рассматривается как основная эффекторная молекула, синтезирующаяся ОК, активированным АЦБ [34]. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствии признаков воспаления [35]. Развитие боли также опосредуется ИЛ-8-зависимым механизмом, а именно связыванием ИЛ-8 (или CXCL1) с CXС-хемокиновыми рецепторами 1-го и 2-го типов, что приводит к сенситизации и активации сенсорных нейронов [36].

В своей работе мы выявили взаимосвязь между гиперпродукцией АЦБ и развитием деструктивного поражения суставов у больных РА. Высокий уровень АМЦВ в большей степени ассоциировался с рентгенологическими показателями деструкции костной и хрящевой ткани (большее значение суммарного счета Sharp, а также большее количество сужений суставных щелей) по сравнению с АЦЦП. Сходные данные были получены рядом авторов [37–40]. В группе пациентов, позитивных по АМЦВ, отмечалась большая частота рентгенологического прогрессирования (по суммарному счету Sharp, индексу Ларсена), большее количество эрозий по сравнению с АЦЦП-позитивными больными.

Среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов статистически значимо чаще регистрировались высокие уровни IgM РФ и АЦЦП, что, бесспорно, оказывало дополнительное влияние на скорость и выраженность суставной деструкции в этой группе больных. При анализе групп пациентов, высокопозитивных и негативных или низкوپозитивных по АЦЦП, статистически значимых различий в суммарном счете Sharp, количестве эрозий и сужений суставных щелей в нашей группе пациентов

не получено ($p > 0,05$). Возможно, причина подобных различий — в разном происхождении и эпитопной специфичности АЦБ. Виментин — цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического циклического цитруллинированного пептида 2, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, модифицированный цитруллинированный виментин обладает значительно большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [8].

Заключение

Таким образом, полученные в работе данные позволяют рассматривать АМЦВ в качестве перспективного лабораторного маркера для выявления группы пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания. Уровень АМЦВ коррелирует с воспалительной активностью, развитием деструкции костной ткани, снижается

на фоне терапии. АЦП является более стабильным показателем, имеет большое значение для диагностики заболевания, незначительно изменяется на фоне терапии и не требует мониторинга.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277–294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277–294. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein. *Joint Bone Spine*. 2016;83:11–17. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
- Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, Pecani A, Sabatinelli D, Pendolino M, et al. The role of posttranslational protein modifications in rheumatological diseases: Focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:712490. doi: 10.1155/2015/712490
- Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604–608. doi: 10.1002/art.38970
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний: Клинические рекомендации. М.:ЗАО БиоХимМак;2006. [Nasonov EL, Alexandrova EN. Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Clinical guidelines. Moscow:ZAO BioKhimMak;2006. (In Russ.)].
- Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, Lahita RG, Reeves W, van Venrooij WJ, et al.; IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum*. 2004;51(2):291–298. doi: 10.1002/art.20229
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142–R150. doi: 10.1186/ar1149
- Meroni PL, De Angelis V, Tedesco F. Future trends. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*; 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.;2007:823–825.
- Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114–152. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
- Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, Deane KD, Holers VM, Robinson WH, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):497–507. doi: 10.1002/art.38268
- Humphreys JH, van Nies JA, Chipping J, Marshall T, van der Helm-van Mil AH, Symmons DP, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: Results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
- Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis — Relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114–1120. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
- Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Черкасова МВ, и др. Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виментину при раннем ревматоидном артрите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;8:27–28. [Novikov AA, Aleksandrova YeN, Karateyev DY, Luchikhina YeL, Demidova NV, Cherkasova MV, et al. Diagnostic value of antibodies to modified citrullinized vimentin in early rheumatoid arthritis. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2008;8:27–28. (In Russ.)].
- Koning F, Thomas R, Rossjohn J, Toes RE. Coeliac disease and rheumatoid arthritis: similar mechanisms, different antigens. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:450–461. doi: 10.1038/nrrheum.2015.59
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428–1437. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics Targets Ther*. 2008;2:911–916. doi: 10.2147/btt.s3939
- Toubi E, Kessel A, Slobodin G, Boulman N, Pavlotzky E, Zisman D, et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):818–820. doi: 10.1136/ard.2006.062505

19. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;Suppl 3:667.
20. Sato M, Takemura M, Shimizu KA. B0312 Effect of tocilizumab on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:655.
21. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-672.
22. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, Zaldumbide A, Rombouts Y, Rispen T, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1170-1176. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207182
23. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2:e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000009
24. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Luthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2503-2511. doi: 10.1002/art.22817
25. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R142. doi: 10.1186/ar2570
26. Ursum J, Bos WH, van de Stadt RJ, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: Further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R75. doi: 10.1186/ar2704
27. Zimmermann C, Hoefler E, Steiner G. Diagnostic value of anti-CCP and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):149.
28. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: Relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):723-732. doi: 10.1002/art.21650
29. Wunderlich C, Oliveira I, Figueiredo C, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients – A longitudinal analysis DMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):709-714. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.011
30. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
31. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791-1802. doi: 10.1172/JCI60975
32. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, Rombouts Y, Frühbeier S, Amara K, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015;6:6651. doi: 10.1038/ncomms7651
33. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):721-729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093
34. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, Zhang N, Krishnamurthy A, Shmagel A, et al. A2.33 Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross-reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:A28.2-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
35. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, Buser A, Hahn S, Hasler P. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: Analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R122. doi: 10.1186/ar4579
36. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, Ji RR, Gao YJ. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain.* 2013;154:2185-2197. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
37. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: Results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):345-351. doi: 10.1136/ard.2009.113092
38. Ebrahimi-Rad M, Khatami S, Akhbari H, Mahmoudzadeh-Niknam H, Valadbeigi S, Mahmoudi M, et al. Evaluation of autoantibodies against vimentin and α -enolase in rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia.* 2020;58(6):350-356. doi: 10.5114/reum.2020.101276
39. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbelawly MM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:33-42. doi: 10.4137/cmamd.s4827
40. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R592-R603. doi: 10.1186/ar1719

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>