

Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита

Д.А. Дибров¹, А.С. Авдеева¹, В.В. Рыбакова¹, Н.В. Демидова¹, 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: Дибров Данил Алексеевич, dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov, dibrov995@gmail.com

Поступила 26.10.2022
Принята 21.02.2022

Цель исследования — изучить особенности клинической картины заболевания у пациентов с негативным и позитивным по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) вариантами ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. В исследование были включены больные с достоверным диагнозом РА, соответствующие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Выделены две группы пациентов: АЦЦП-позитивная (АЦЦП(+)) и АЦЦП-негативная (АЦЦП(–)), которые были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и проводимой терапии. Оценивались характер дебюта и течения заболевания, активность РА (по индексам DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Score)).

Результаты. Включены 79 пациентов с АЦЦП(+) и 79 пациентов с АЦЦП(–) РА. Медиана возраста АЦЦП(–) больных составила 52 [39; 62] года, АЦЦП(+) больных — 54 [42; 62] года; длительность заболевания — 59 [23; 122] и 48 [17; 84] месяцев соответственно.

У АЦЦП(+) пациентов определялись более высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка), DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов), SDAI, CDAI, более высокие значения СРБ и СОЭ, большее число болезненных и припухших суставов ($p < 0,05$).

У АЦЦП(+) пациентов чаще встречались воспалительные изменения проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов.

Системные проявления РА на момент осмотра и в анамнезе статистически значимо чаще встречались у АЦЦП(+), чем у АЦЦП(–) больных — 32,9% и 17,7% соответственно. Из системных проявлений у АЦЦП(+) пациентов чаще отмечались ревматоидные узелки, при АЦЦП(–) РА выявлена тенденция к большей частоте нейропатии, склерита и эписклерита.

Выводы. У пациентов с АЦЦП(–) субтипом РА менее выражены клинические признаки поражения суставов и признаки системного воспаления по сравнению с АЦЦП(+) пациентов. Однако смешанная картина манифестации, менее «яркое» течение заболевания, отсутствие характерных иммунологических биомаркеров обуславливают необходимость длительного и тщательного наблюдения данной группы. При этом субъективное восприятие тяжести болезни и нарушение функции из-за анкилозирования суставов у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) больных существенно не различались.

Ключевые слова: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит, клинические особенности. **Для цитирования:** Дибров ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Демидова НВ, Насонов ЕЛ. Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):207–213.

CLINICAL FEATURES OF ACPA-NEGATIVE AND ACPA-POSITIVE VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Valeriia V. Rybakova¹, Natalia V. Demidova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of the study was to study the features of the clinical picture of the disease in patients with ACPA-negative and ACPA-positive variants of rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The study included patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) according to the criteria of ACR/EULAR 2010. Depending on the values of the ACPA, two groups of patients were recruited: ACPA-positive and ACPA-negative, comparable in gender, age, duration of the disease and therapy. The nature of the onset and course of the disease, the activity of RA were evaluated (according to the DAS28, SDAI, CDAI indices). **Results and discussion.** The study included 79 patients with ACPA-negative variant of RA and 79 with ACPA-positive. Age of patients (Me [IR], in years) with the ACPA(–) variant was 52 [39; 62], with the ACPA(+) — 54 [42; 62], the duration of the disease (in months) is 59 [23; 122] and 48 [17; 84] respectively.

In ACPA(+) patients, higher disease activity was determined by the indices DAS28-CRP, DAS28-ESR, SDAI, CDAI, values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, a greater number of painful and swollen joints ($p < 0,05$). According to the localization of the involved joints, arthritis of the proximal interphalangeal, metacarpal, wrist and shoulder joints was more often determined in ACPA(+) patients.

Systemic manifestations of RA at the time of examination and in the anamnesis were statistically significantly more common in ACPA(+) (32.9%) than in ACPA(–) (17.7%). Of the systemic manifestations, rheumatoid nodules were more common in ACPA(+) patients, a tendency to a higher frequency of neuropathy, scleritis and episcleritis was revealed in ACPA(–) patients.

Conclusion. In patients with ACPA(–) subtype, clinical signs of joint damage and the inflammatory component are less pronounced compared to ACPA(+). However, the mixed picture of manifestation, the less “bright” course of the disease, the absence of characteristic immunological biomarkers necessitate long-term and careful monitoring of this group of patients. At the same time, the subjective severity of the disease and dysfunction due to ankylosing joints do not differ from the ACPA(+) variant of RA.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid arthritis, ACPA-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis, clinical features

For citation: Dibrov DA, Aydeeva AS, Rybakova VV, Demidova NV, Nasonov EL. Clinical features of ACPA-negative and ACPA-positive variants of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):207–213 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-207-213

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), — выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

В настоящее время накоплено мало данных по сравнительной клинической характеристике АЦЦП(+) и АЦЦП(–) вариантов РА. Отмечено, что на доклинической стадии АЦЦП(+) больные чаще предъявляют жалобы на боль в суставах нижних конечностей [2]. Для АЦЦП(–) варианта характерны большее число болезненных суставов, меньшая продолжительность артралгий до развития артрита и поздний возраст манифестации заболевания [2–6].

Данные, касающиеся сопоставления активности заболевания, весьма противоречивы. На ранних стадиях РА большинством авторов [7–13] не выявлено статистически значимых различий активности при наличии и отсутствии АЦЦП. В некоторых исследованиях было установлено, что АЦЦП(+) субтип ассоциирован с более высокой активностью по DAS28 (Disease Activity Score 28) в дебюте заболевания и при длительном наблюдении [14–17]. В ряде работ [18–21], напротив, была выявлена более высокая воспалительная активность при АЦЦП(–) варианте заболевания, что может быть связано с возможностью установления достоверного диагноза при наличии уже развернутой клинической картины.

Цель исследования — дать сравнительную клиническую характеристику пациентов с АЦЦП(–) и АЦЦП(+) вариантами ревматоидного артрита.

Материалы и методы

Набор больных проводился на базе консультативно-диагностического центра и стационара ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование были включены 158 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. Пациенты с синдромом Шегрена и псориазом в исследование не включались. В этой группе было 132 (83,5%) женщины и 26 (16,5%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 53 [40; 62] года, продолжительности заболевания — 48 [22; 96] месяцев. В зависимости от значений АЦЦП пациенты были разделены на две группы. В первую вошли АЦЦП(+) больные, во вторую — АЦЦП(–) больные; при наборе учитывалась сопоставимость по полу, возрасту, длительности заболевания и проводимой терапии.

В группу АЦЦП(+) вошли пациенты со значениями АЦЦП >2 норм; в группе АЦЦП(–) уровень АЦЦП был ниже верхней границы нормы. Оценивались характер дебюта и течения заболевания; для оценки активности РА использовались индексы DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index). Ретроспективная характеристика начала и особенностей течения заболевания проводилась на основании данных анамнеза и медицинской документации.

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы — 17,0 Ед/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия; верхняя граница нормы — 20,0 Ед/мл).

Объем дополнительного обследования в каждом конкретном случае определялся лечащим врачом с учетом клинической ситуации. Рентгенологическая стадия определялась врачом-рентгенологом при оценке рентгенограмм кистей и стоп. Поражение шейного отдела позвоночника подтверждалось данными магнитно-резонансной томографии. Для диагностики нейропатии использовали стимуляционную электронейромиографию. Интерстициальное заболевание легких диагностировалось по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Наличие перикардита, плеврита, увеличения печени и селезенки подтверждалось по результатам ультразвукового исследования. Диагноз склерита и эписклерита устанавливался врачом-офтальмологом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (М), стандартного отклонения (d), медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался U-тест Манна — Уитни.

Результаты

Наблюдались 79 пациентов с АЦЦП(–) и 79 – с АЦЦП(+) вариантом РА. Медиана возраста АЦЦП(–) больных составила 52 [39; 62] года, АЦЦП(+) – 54 [42; 62] года; длительности заболевания – 59 [23; 122] и 48 [17; 84] месяцев соответственно. Статистически значимых различий по возрасту и длительности заболевания между группами не было. На момент включения в исследование 10 (12,7%) АЦЦП(–) и 11 (13,9%) АЦЦП(+) пациентов медикаментозную терапию не получали; 56 (70,9%) АЦЦП(–) и 53 (67,1%) АЦЦП(+) больных получали базисные противовоспалительные препараты; 13 (16,5%) АЦЦП(–) и 15 (19%) АЦЦП(+) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты – статистически значимых различий по характеру терапии не обнаружено ($p=0,872$). 12 (15,2%) АЦЦП(–) и 70 (88,6%) АЦЦП(+) больных были позитивны по РФ. У 6 (7,6%) АЦЦП(+) и у 4 (5,1%) АЦЦП(–) больных имелись родственники первой линии, страдающие РА.

Клиническая картина начала заболевания для серологических субтипов имела статистически значимые различия ($p<0,001$; рис. 1). У 48,6% АЦЦП(+) пациентов первым проявлением заболевания был артрит мелких суставов,

у 45,8% – артралгии, в остальных случаях – артрит крупных суставов (4,2%), системные и конституциональные проявления (1,4%). Начало заболевания у АЦЦП(–) пациентов чаще всего проявлялось артритом мелких суставов (36,8%), несколько реже – воспалением крупных суставов (32,9%) и артралгиями (25%), в отдельных случаях – системными и конституциональными проявлениями (5,3%).

На момент включения в исследование у АЦЦП(+) пациентов чаще, чем у АЦЦП(–) пациентов, отмечалась утренняя скованность в суставах (в 89,5% и 78,2% случаев соответственно); она также имела большую длительность (медиана – 60 [30; 180] и 43 [12; 120] мин соответственно). По частоте выявления положительного симптома сжатия кистей статистически значимых различий между группами не выявлено (76,4% и 69,6% соответственно; $p=0,35$).

У АЦЦП(+) пациентов определялась более высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, более высокие значения СРБ и СОЭ, большее число болезненных и припухших суставов (табл. 1). Интенсивность боли и общая оценка активности заболевания врачом и пациентом по визуальной аналоговой шкале существенно не различались.

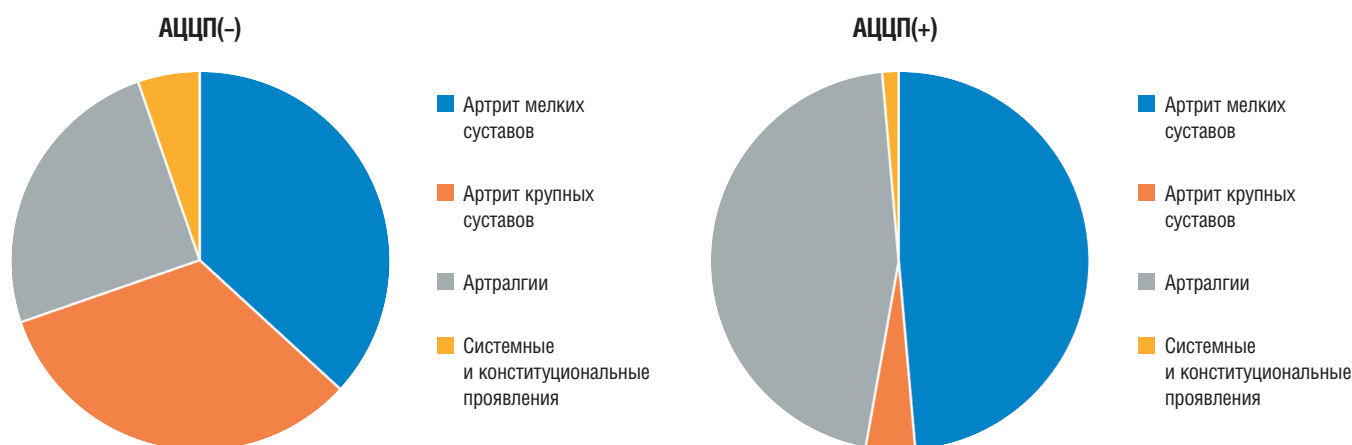


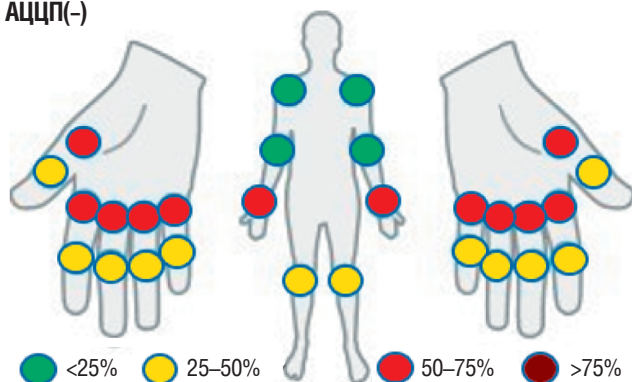
Рис. 1. Клиническая картина начала заболевания у АЦЦП(–) и АЦЦП(+) пациентов: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей активности заболевания в зависимости от позитивности по АЦЦП

Показатели	АЦЦП(–) (n=79)	АЦЦП(+) (n=79)	p
DAS28-СРБ, М±σ	4,51±0,14	5,15±0,13	0,002*
DAS28-СОЭ, М±σ	4,82±0,15	5,36±0,15	0,011*
SDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	24,2 [16,04; 32,61]	26,67 [20,52; 38,6]	0,02*
CDAI, М±σ	23,08±1,23	26,84±1,28	0,035*
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	6,3 [1,1; 24,9]	18 [4,2; 39,5]	0,007*
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	18 [11; 30]	30 [16; 60]	0,003*
ЧБС28, Ме [25-й; 75-й процентиля]	7 [4; 12]	9 [5; 13]	0,044*
ЧПС28, Ме [25-й; 75-й процентиля]	4 [2; 7]	7 [3; 10]	0,001*
Интенсивность боли по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й процентиля]	60 [48; 70]	53 [40; 70]	0,189
Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й процентиля]	60 [50; 70]	50 [40; 70]	0,89
Общая оценка активности заболевания врачом по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й процентиля]	50 [30; 60]	50 [40; 65]	0,218
РФ+, n (%)	12 (15,2)	70 (88,6)	<0,001*

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; ЧБС28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС28 – число припухших суставов из 28; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; РФ – ревматоидный фактор

АЦЦП(-)



АЦЦП(+)

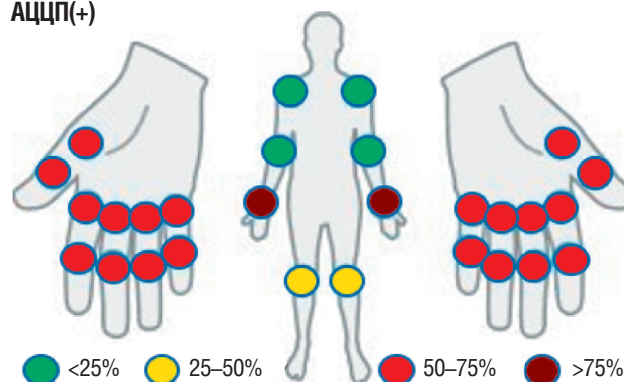


Рис. 2. Локализация припухших суставов (из 28)

Таблица 2. Оценка поражения суставов, n (%)

Локализация пораженных суставов	Боллезненные суставы			Припухшие суставы		
	АЦЦП(-) (n=79)	АЦЦП(+) (n=79)	p	АЦЦП(-) (n=79)	АЦЦП(+) (n=79)	p
Проксимальные межфаланговые	43 (54,4)	54 (68,1)	0,087	36 (45,6)	52 (65,3)	0,015*
Пястнофаланговые	45 (57)	57 (72,2)	0,051	41 (51,9)	57 (72,2)	0,01*
Лучезапястные	60 (75,9)	67 (84,7)	0,177	43 (54,4)	64 (80,6)	0,001*
Локтевые	15 (19)	16 (20,8)	0,776	5 (6,3)	10 (12,5)	0,192
Плечевые	28 (35,4)	26 (33,3)	0,785	1 (1,3)	9 (11,1)	0,011*
Тазобедренные	3 (3,8)	7 (8,3)	0,240	–	–	–
Коленные	35 (44,3)	29 (36,1)	0,305	27 (34,2)	29 (36,1)	0,804
Голенистоопные	39 (49,4)	34 (43,1)	0,437	27 (34,2)	29 (36,1)	0,804
Плюснефаланговые	27 (34,6)	18 (25)	0,199	11 (13,9)	15 (20,8)	0,261
АЦЦП(-) (n=79)				АЦЦП(+) (n=79)		p
ВНЧС	6 (7,6)			2 (2,8)		0,187
ШОП	3 (3,8)			2 (2,8)		0,727
Анкилозы	19 (24,1)			18 (22,2)		0,790
Рентгенологическая стадия	1	16 (19,7)		2 (2,8)		
	2	40 (51,5)		40 (50)		0,007*
	3	13 (16,7)		23 (29,2)		
	4	10 (12,1)		14 (18,1)		

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ВНЧС – височно-нижнечелюстной сустав; ШОП – шейный отдел позвоночника

Таблица 3. Сравнение системных и конституциональных проявлений РА в зависимости от позитивности по АЦЦП и РФ, n (%)

Проявления ревматоидного артрита	АЦЦП(-) (n=79)	АЦЦП(+) (n=79)	p	РФ(-) (n=76)	РФ(+) (n=82)	p
Системные проявления	14 (17,7)	26 (32,9)	0,028*	12 (15,2)	28 (35,4)	0,013*
Ревматоидные узелки	7 (8,9)	18 (22,8)	0,016*	6 (7,9)	19 (23,2)	0,009*
Нейропатия	10 (12,7)	4 (5,1)	0,093	6 (7,9)	8 (9,8)	0,681
Интерстициальное заболевание легких	2 (2,5)	2 (2,5)	1	1 (1,3)	3 (3,7)	0,349
Перикардит, плеврит	2 (2,5)	5 (6,3)	0,246	3 (3,9)	4 (4,9)	0,776
Склерит, эписклерит	3 (3,8)	0	0,08	3 (3,9)	0	0,069
Васкулит	0	2 (2,5)	0,155	0	2 (2,5)	0,171
Лимфаденопатия	3 (3,8)	5 (6,5)	0,468	3 (3,9)	5 (6,1)	0,538
Гепатомегалия	5 (6,3)	2 (2,6)	0,246	5 (6,6)	2 (2,4)	0,206
Спленомегалия	1 (1,3)	0	0,316	1 (1,3)	0	0,297
Лихорадка	19 (24,1)	13 (16,5)	0,235	19 (25)	13 (15,9)	0,153
Похудание	16 (20,3)	4 (5,2)	0,004*	16 (21,1)	4 (4,9)	0,002*
Амиотрофии	10 (12,7)	17 (21,5)	0,139	9 (11,8)	18 (22)	0,092

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор

У АЦЦП(+) пациентов статистически значимо чаще выявлялся артрит проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов (табл. 2, рис. 2). По локализации болезненных суставов, частоте анкилозирования, вовлечения шейного отдела позвоночника и височно-нижнечелюстного сустава между группами статистически значимых отличий не выявлено. При АЦЦП(+) варианте РА отмечались более выраженные рентгенологические изменения суставов, чем при АЦЦП(–) (табл. 2).

Системные проявления на момент осмотра и в анамнезе были выявлены у 40 (25,3%) пациентов. Наиболее частыми из них у всех пациентов были ревматоидные узелки (15,7%), реже встречалась нейропатия (8,8%), в отдельных случаях выявлялись интерстициальное заболевание легких (2,5%), перикардит и плеврит (4,4%), склерит и эписклерит (1,9%), васкулит (1,3%). Как было указано ранее, пациенты с синдромом Шегрена в исследование не включались.

Системные проявления РА статистически значимо чаще встречались при АЦЦП(+) (32,9%), чем при АЦЦП(–) (17,7%) РА (табл. 3). У АЦЦП(+) пациентов чаще выявлялись ревматоидные узелки. У АЦЦП(–) больных отмечена тенденция к большей частоте нейропатии ($p=0,093$), склерита и эписклерита ($p=0,08$). По частоте других системных проявлений существенных различий не выявлено. Наиболее частым конституциональным проявлением АЦЦП(–) РА было похудание (снижение массы тела на 5 кг и более за 6 месяцев). По частоте лихорадки, амиотрофии, гепатомегалии, спленомегалии и лимфаденопатии статистически значимых отличий не выявлено. У РФ(–) и РФ(+) пациентов частота нейропатии существенно не различалась ($p=0,681$), а склерит и эписклерит у РФ(–) больных встречались несколько чаще, чем при РФ(+) РА ($p=0,069$).

Обсуждение

При сравнении клинических особенностей заболевания у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) пациентов были выявлены определенные различия. В нашей работе активность заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI у АЦЦП(+) пациентов была выше, чем у АЦЦП(–) пациентов, за счет количества пораженных суставов и лабораторных параметров (СОЭ, СРБ). По паттерну поражения суставов субтипы РА различались преимущественно более частым развитием артрита проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных и плечевых суставов у АЦЦП(+) больных. Несмотря на то что АЦЦП(–) РА характеризовался менее выраженной воспалительной активностью, не выявлено статистически значимых различий АЦЦП(+) и АЦЦП(–) групп по оценке боли, активности заболевания врачами и пациентами. Также мы не выявили разницы по частоте анкилозирования суставов между этими субтипами. Сходные результаты были получены в недавно опубликованном исследовании S.S. Zhao и соавт. [22], которые не выявили различий прогрессирования функциональных нарушений крупных суставов в зависимости от значений РФ, хотя РФ(+) РА и считается более «агрессивным» субтипом заболевания.

Для АЦЦП(+) пациентов были характерны более выраженные рентгенологические изменения, что подтверждает данные других работ [23–27].

Ограничением нашего исследования является то, что для формирования гомогенных групп набирались сопоставимые по возрасту и длительности заболевания пациенты. В реальной клинической практике диагноз АЦЦП(–) РА зачастую устанавливается на более поздних стадиях [28], а возраст дебюта у таких больных обычно старше [3–6]. Нельзя исключать вероятность того, что более низкая активность АЦЦП(–) РА является не характерной особенностью субтипа, а следствием лучшего ответа на терапию.

Интересной особенностью АЦЦП(–) варианта РА у наших пациентов являлась манифестация с артрита крупных суставов практически в 1/3 случаев, в то время как для АЦЦП(+) РА была характерна «классическая» картина дебюта с артралгией или артрита мелких суставов кистей. Данное отличие имеет весомое значение в диагностике болезни на ранней стадии, так как в реальной практике верификация диагноза серонегативного РА может представлять сложную задачу для клинициста, а одним из основных ее этапов является дифференциальная диагностика со спондилоартритами [29]. При этом необходимо продолжительное наблюдение пациентов и постоянная настороженность в отношении альтернативных диагнозов, несмотря на значительную длительность течения заболевания [30].

У АЦЦП(+) пациентов чаще выявлялись системные проявления РА, которые в основном были представлены ревматоидными узелками. У АЦЦП(–) пациентов в анамнезе чаще отмечалось похудание и обнаружена тенденция к большей частоте нейропатии, склеритов и эписклеритов, хотя эти различия не достигали статистической значимости. Одним из ограничений проведенного исследования являются различия по объему обследования каждого пациента, который определялся лечащим врачом с учетом соответствующих показаний.

Выводы

В настоящей работе выявлены существенные различия клинической картины РА в зависимости от позитивности по АЦЦП. У пациентов с АЦЦП(–) субтипом менее выражены клинические признаки поражения суставов и системного воспаления, чем при АЦЦП(+) РА. Однако смешанная картина манифестации, менее «яркое» течение заболевания, отсутствие характерных иммунологических биомаркеров обуславливают необходимость длительного и тщательного наблюдения данной группы пациентов. При этом субъективное восприятие тяжести болезни и нарушение функции из-за анкилозирования суставов при АЦЦП(+) и АЦЦП(–) РА существенно не различаются.

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 не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (In Russ.).]
2. Burgers LE, van Steenberg HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: A longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1751-1754. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211325
3. Pertsinidou E, Manivel VA, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):879-882.
4. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):115. doi: 10.1186/s13075-017-1324-y
5. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
6. Nilsson J, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, et al. Influence of age and sex on disease course and treatment in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:123-138. doi: 10.2147/OARRR.S306378
7. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):949-958. doi: 10.1186/ar1767
8. Ursum J, Bos WH, van Dillen N, Dijkmans BA, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: A cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):8. doi: 10.1186/ar2907
9. Bergstra SA, Couto MC, Govind N, Chopra A, Salomon Escoto K, Murphy E, et al. Impact of the combined presence of erosions and ACPA on rheumatoid arthritis disease activity over time: Results from the METEOR registry. *RMD Open*. 2019;5(2):e000969. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000969
10. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, Molenaar TH, Han KH, Kerstens PJ, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: A subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):245-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
11. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):13. doi: 10.1186/ar4439
12. Shpatz R, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A. ACPA antibodies titer at the time of rheumatoid arthritis diagnosis is not associated with disease severity. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(10):646-650.
13. Boer AC, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Is anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis still a more severe disease than anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis? A longitudinal cohort study in rheumatoid arthritis patients diagnosed from 2000 onward. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):987-996. doi: 10.1002/acr.23497
14. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):664-675. doi: 10.1002/acr.20207
15. Mouterde G, Rincival N, Lukas C, Daïen C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8
16. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693-1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
17. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):281-286.
18. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
19. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
20. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
21. Jonsson MK, Hensvold AH, Hansson M, Aga AB, Sexton J, Mathsson-Alm L, et al. The role of anti-citrullinated protein antibody reactivities in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis receiving treat-to-target therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):146. doi: 10.1186/s13075-018-1635-7
22. Zhao SS, Nikiphorou E, Young A, Kiely PDW. Large joints are progressively involved in rheumatoid arthritis irrespective of rheumatoid factor status-results from the early rheumatoid arthritis study. *Rheumatol Int*. 2022;42(4):621-629. doi: 10.1007/s00296-021-04931-2
23. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Klink T, Pfeil A. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2403-2410. doi: 10.1007/s10067-019-04602-5
24. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615-624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
25. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
26. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1090-1095. doi: 10.1136/ard.2003.014233
27. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):500-505.
28. Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E, Matteson EL, Davis JM 3rd. Evidence of diagnostic and treatment delay in seronegative rheumatoid arthritis: Missing the window of opportunity. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2241-2248. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.023

29. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;14;60(5):2391-2395. doi: 10.1093/rheumatology/keaa623

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

Демидова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

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

30. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Sokka T. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10-year observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):37-43.