

Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом

Д.А. Дибров¹, А.С. Авдеева¹, М.Е. Диатропов¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубетцкая, 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, dibrovd995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov, dibrovd995@gmail.com

Поступила 30.06.2023
Принята 18.09.2023

Цель исследования – оценить уровень антител к карбамилированным белкам (анти-Карб) и проанализировать клинико-иммунологические ассоциации у пациентов с АЦЦП-негативным и АЦЦП-позитивным вариантами ревматоидного артрита.

Материал и методы. В исследование были включены 150 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита и 25 человек в качестве здорового контроля. Были включены 75 АЦЦП-позитивных (АЦЦП(+)) и 75 АЦЦП-негативных (АЦЦП(–)) пациентов. Активность ревматоидного артрита (РА) оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28). Определение антител к карбамилированным белкам проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Количественное определение антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили 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).

Результаты. Медиана (Ме) анти-Карб у пациентов с РА составила 126,2 [100,83; 157,41] нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля – 88,89 [70,53; 107,75] нг/мл. Среди всех пациентов с РА анти-Карб-позитивными (анти-Карб(+)) были 50 (33,3%), в группе АЦЦП(+) пациентов – 22 (29,3%), в группе АЦЦП(–) пациентов – 28 (37,3%), а из здорового контроля – 1 (2%) доброволец ($p = 0,002$). При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА для всех пациентов с РА площадь под кривой составила 0,783±0,047 (95% ДИ: 0,691–0,874; $p < 0,001$); при точке cut-off 143 нг/мл специфичность – 96%, чувствительность – 36,7%.

В группе АЦЦП(+) РА у анти-Карб(+) пациентов счет эрозий был статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у анти-Карб(–). В группе АЦЦП(–) РА выявлена слабая прямая корреляционная связь между анти-Карб и DAS28.

Выводы. Изучена предсказательная ценность анти-Карб в качестве вспомогательного биомаркера при АЦЦП(+) и АЦЦП(–) субтипах РА. У АЦЦП(+), анти-Карб(+) пациентов регистрировался более «эрозивный» субтип заболевания, чем у АЦЦП(+), анти-Карб(–). Среди АЦЦП(–) пациентов определение анти-Карб помогает уменьшить количество серонегативных форм. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальных стандартов лабораторной диагностики анти-Карб и уточнения диагностических возможностей этих антител в рамках дифференциальной диагностики артрита при других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: антитела к карбамилированным белкам, анти-Карб, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит

Для цитирования: Дибров ДА, Авдеева АС, Диатропов МЕ, Насонов ЕЛ. Антитела к карбамилированным белкам у АЦЦП-негативных и АЦЦП-позитивных пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):751–757.

ANTI-CARBAMYLATED PROTEIN ANTIBODIES IN ACCP-NEGATIVE AND ACCP-POSITIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Mikhail E. Diatropov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. Assess the level of antibodies to carbamylated proteins (anti-CarP) and analyse the clinical and immunological associations in patients with ACCP-negative and ACCP-positive variants of rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 150 patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis and 25 patients as healthy controls were included in the study. Depending on ACCP values, two groups of patients were recruited: ACCP-positive ($n = 75$) and ACCP-negative ($n = 75$). RA activity was assessed by the DAS28 (Disease Activity Score 28) index. Determination of antibodies to carbamylated proteins was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (BlueGene Biotech, China). Quantitative determination of ACCP in serum was performed by enzyme immunoassay using a commercial reagent kit (AxisShield, UK; upper limit of normal 5.0 U/ml; Orgentec, Germany; upper limit of normal 20.0 U/ml).

Results and discussion. Me for anti-CarP in patients with RA was 126.2 [100.83; 157.41] ng/ml and was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than healthy controls 88.89 [70.53; 107.75] ng/ml. Among all patients with RA, 50 (33.3%) were anti-CarP positive, 22 (29.3%) were anti-CarP(+) in the ACCP(+) group, 28 (37.3%) in the ACCP(–) group, and 1 (2%) volunteer from healthy controls ($p = 0.002$). In ROC analysis to assess the diagnostic significance of anti-CarP for RA for all patients with RA, the area under the curve was 0.783±0.047 (95% CI: 0.691–0.874; $p < 0.001$), with a cut-off point of 143 ng/ml, specificity 96%, sensitivity 36.7%.

In the ACCP(+) RA group, the erosion count was statistically significantly higher ($p = 0.044$) in anti-CarP(+) patients than in anti-CarP(–) patients. A weak direct correlation between anti-CarP and DAS28 was found in the ACCP(–) RA group.

Conclusion. We studied the predictive value of anti-CarP as an adjuvant biomarker in ACCP(+) and ACCP(–) subtypes of RA. ACCP(+), anti-CarP(+) patients have a more “erosive” subtype of the disease than ACCP(+), anti-CarP(–) patients. In ACCP(+) patients, anti-CarP helps to identify a more erosive subtype of the disease, and among ACCP(–) patients, it helps to reduce the proportion of seronegative patients. Further studies are needed to determine the optimal standards for the laboratory diagnosis of anti-CarP and to clarify the diagnostic potential of these antibodies as part of the differential diagnosis of arthritis in other rheumatic diseases.

Key words: anti-carbamylated protein antibodies, anti-CarP, rheumatoid arthritis, ACCP-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis

For citation: Dibrov DA, Avdeeva AS, Diatroptov ME, Nasonov EK. Anti-carbamylated protein antibodies in ACCP-negative and ACCP-positive patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):751–757 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-751-757

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. В диагностике ревматоидного артрита большое значение имеет определение специфичных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-МСV). РФ и АЦЦП входят в критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., и в зависимости от их наличия выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. За последнее десятилетие накоплены данные о новых высокочувствительных и специфичных биомаркерах РА [2]. Одним из перспективных новых биомаркеров на данный момент признаны антитела к карбамилированным белкам (анти-Карб).

Карбамирование – неферментная посттрансляционная модификация белка, при которой в результате реакции цианата с ε-аминогруппой боковой цепи лизина происходит образование гомотитрулина [3]. Установлено, что в процессе воспаления продукция миелопероксидазы нейтрофилами стимулирует процесс карбамирования за счет окисления тиоцианата пероксидом водорода [4]. По данным экспериментальных исследований, развитие иммунного ответа на карбамилированные белки сопровождалось синтезом интерферона γ (ИФН-γ), интерлейкина 10 (ИЛ-10) и ИЛ-17, хемотаксисом и пролиферацией CD4⁺-Т-лимфоцитов, связанных с развитием эрозивного артрита [5]. L.J. O’Neil и соавт. [6] зафиксировали корреляцию между уровнем карбамилированных гистонов нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps) и остеокластогенезом.

По данным метаанализа [7], при сравнении пациентов с РА и здорового контроля чувствительность определения анти-Карб составила 42%, а специфичность – 96%. В исследовании П.А. Кузнецовой и соавт. [8] было показано, что антитела к карбамилированному виментину встречались у больных РА чаще, чем классические серологические маркеры РФ и АЦЦП. Известно, что анти-Карб-позитивные пациенты могут быть негативны по РФ и АЦЦП [3, 8–13]. Анти-Карб могут определяться до дебюта РА и рассматриваются как предиктор развития заболевания [9, 14]. Комбинация анти-Карб с РФ и АЦЦП повышает специфичность диагностики РА относительно здорового контроля [15].

Имеются данные об особенностях анти-Карб-позитивного субтипа РА. У анти-Карб-позитивных пациентов наблюдается более эрозивный артрит по данным рентгенографии, причем в большей степени это характерно для АЦЦП-негативных пациентов [3, 9, 11, 12, 16–18]. Также с повышением анти-Карб ассоциировано интерстициальное заболевание легких как системное проявление

РА [19, 20]. На испанской когорте пациентов было показано, что среди пациентов с анти-Карб выше смертность преимущественно за счет поражения респираторной системы [21].

Цель исследования – оценить уровень антител к карбамилированным белкам и проанализировать клинико-иммунологические ассоциации у пациентов с АЦЦП-негативным и АЦЦП-позитивным вариантами ревматоидного артрита.

Материалы и методы

Набор пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR 2010 г. проводился на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование были включены 150 пациентов после исключения заболеваний из группы спондилоартритов, микрокристаллических артритов, системной красной волчанки и др. и 25 здоровых доноров. Пациенты с псориазом в исследование не включались. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 22 от 02.12.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Большинство больных были женского пола (128 (85,3 %)), среднего возраста, с длительным течением заболевания (табл. 1). Для оценки активности РА использовался индекс DAS28 (Disease Activity Score 28) с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [22].

Таблица 1. Характеристика больных с ревматоидным артритом

Показатели	Все пациенты (n=150)
Пол: женщины/мужчины, n (%)	128 (85,3%) / 22 (14,7%)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	54 [41; 62]
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [24; 117]
С-реактивный белок (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,7 [1,9; 31]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [11; 40]
DAS28-СОЭ, M±σ	5,04±1,37
DAS28-СРБ, M±σ	4,74±1,23
Внесуставные проявления, n (%)	51 (34%)
IgM РФ-позитивные, n (%)	72 (48%)
Рентген-стадия: I/II/III/IV, n (%)	25 (18,8%) / 60 (45,1%) / 25 (18,8%) / 23 (17,3%)
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [0; 18]
Счет сужений, M±σ	79±34
Суммарный счет Шарпа, Me [25-й; 75-й перцентили]	88 [56; 122]

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрону (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Верхняя граница нормы СРБ в сыворотке крови составила 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 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). Определение антител к карбамиллированным белкам проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Оценка рентгенологических изменений суставов кистей и стоп проводилась по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Статистическая обработка результатов выполнялась 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 (M), стандартного отклонения (d), медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался U-тест Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп применялся критерий Краскела – Уоллиса. Корреляционный анализ проводился по методу Спирме-

на. Для описания диагностических характеристик анти-Карб были построены ROC-кривые. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от значений АЦЦП пациенты были разделены на две группы: АЦЦП-позитивные (АЦЦП(+)) и АЦЦП-негативные (АЦЦП(-)) (табл. 2). В группу АЦЦП(+) вошли пациенты со значениями АЦЦП > 2 норм ($n=75$), в группу АЦЦП(-) – пациенты со значениями ниже верхней границы нормы ($n=75$). Статистически значимых отличий по возрасту, длительности заболевания и терапии базисными противовоспалительными, генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами между группами не выявлено, поэтому они были признаны сопоставимыми по этим параметрам. У АЦЦП(+) пациентов были выше значения С-реактивного белка, чаще встречались внесуставные проявления, отмечен более высокий счет эрозий и рентгенологические стадии РА.

Медиана анти-Карб у пациентов с РА составила 126,2 [100,83; 157,41] нг/мл и была статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у здорового контроля – 88,89 [70,53; 107,75] нг/мл (рис. 1). Медиана анти-Карб при АЦЦП(+) РА составила 110,81 [85,63; 150,54], при АЦЦП(-) РА – 128,34 [111,25; 165,08], в контроле – 88,89 [71,37; 101,2]; отличия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Верхняя граница нормы анти-Карб была установлена по 95-му перцентилю значений здорового контроля и составила 143,46 нг/мл. Среди всех пациентов с РА анти-Карб-позитивными были 50 (33,3%). В группе АЦЦП(+) пациентов анти-Карб(+) были 22 (29,3%), в группе АЦЦП(-) пациентов – 28 (37,3%), а из здорового контроля – 1 (2%) доброволец.

Таблица 2. Характеристика параметров АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	АЦЦП(+) ($n=75$)	АЦЦП(-) ($n=75$)	p
Пол: женщины/мужчины, n (%)	64 (85,3%) / 11 (14,7%)	64 (85,3%) / 11 (14,7%)	1
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	53 [39; 63]	54 [44; 62]	0,497
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	59 [24; 135]	55 [24; 102]	0,789
С-реактивный белок (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	16,9 [4,5; 38,75]	6,48 [1,4; 25,75]	0,016*
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	29 [13,5; 56,5]	18,5 [11; 32,5]	0,061
DAS28-СОЭ, $M \pm \sigma$	5,18 \pm 1,44	4,89 \pm 1,29	0,196
DAS28-СРБ, $M \pm \sigma$	4,96 \pm 1,24	4,55 \pm 1,2	0,052
Внесуставные проявления, n (%)	36 (48%)	15 (20%)	<0,001*
ИЗЛ, n (%)	2 (2,67%)	2 (2,67%)	1
IgM РФ-позитивные, n (%)	63 (84%)	9 (12%)	<0,001*
Анти-Карб-позитивные, n (%)	22 (29,3%)	28 (37,3%)	0,299
Рентген-стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (3%) / 33 (49,3%) / 20 (29,9%) / 12 (17,9%)	23 (34,8%) / 27 (40,9%) / 5 (7,6%) / 11 (16,7%)	<0,001*
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [1; 20]	2 [0; 8]	0,008*
Счет сужений, $M \pm \sigma$	83 \pm 33	73 \pm 33	0,108
Суммарный счет Шарпа, Me [25-й; 75-й перцентили]	92 [72; 124]	78 [51; 118]	0,055

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; РФ – ревматоидный фактор; анти-Карб – антитела к карбамиллированным белкам

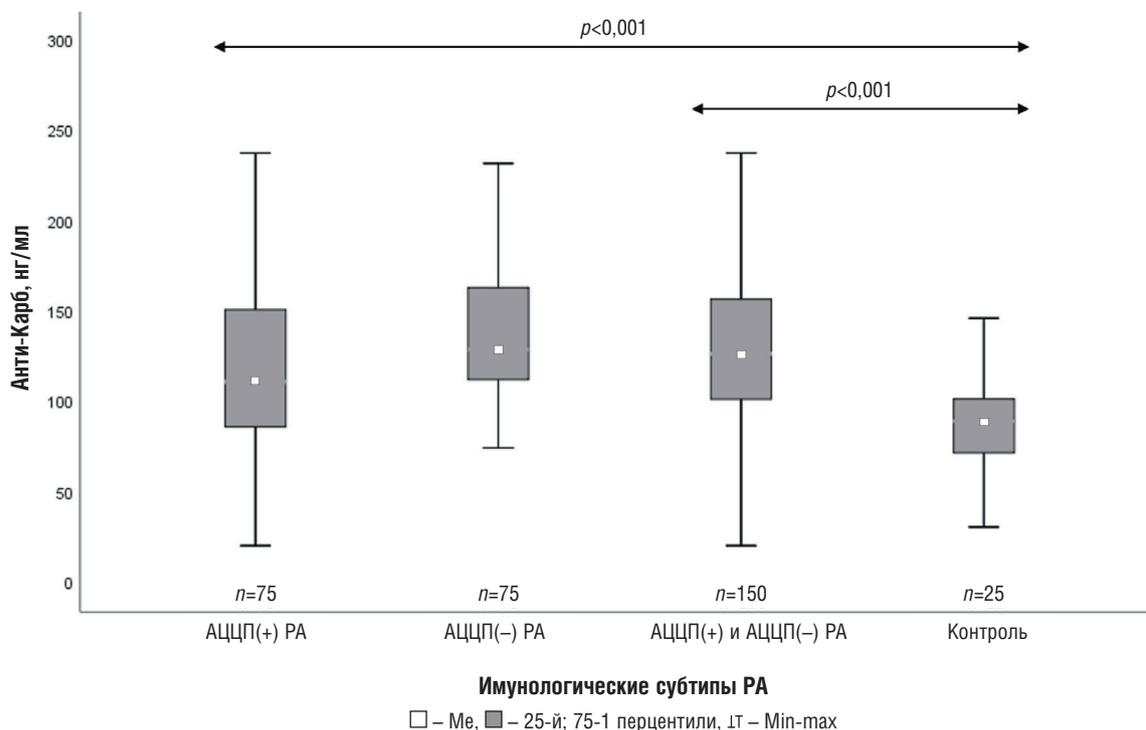


Рис. 1. Сравнение значений антител к карбамелированным белкам с учетом иммунологических субтипов ревматоидного артрита: анти-Карб – антитела к карбамелированным белкам; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для общей популяции пациентов с РА площадь под кривой составила $0,783 \pm 0,047$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): $0,691-0,874$). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность теста составила 96%, а чувствительность – 36,7% (рис. 2).

Предсказательная ценность положительного результата составила 98%, отношение правдоподобия положительного результата – 9,16, точность теста – 42,3%, индекс

Юдена – 0,33. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 12 раз выше, чем при анти-Карб(-) (95% ДИ: 1,58–91,58), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА среди АЦЦП(+) пациентов площадь под кривой составила $0,706 \pm 0,055$ (95% ДИ: $0,598-0,813$; $p = 0,002$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность – 96%, чувствительность – 32% (рис. 3). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$).

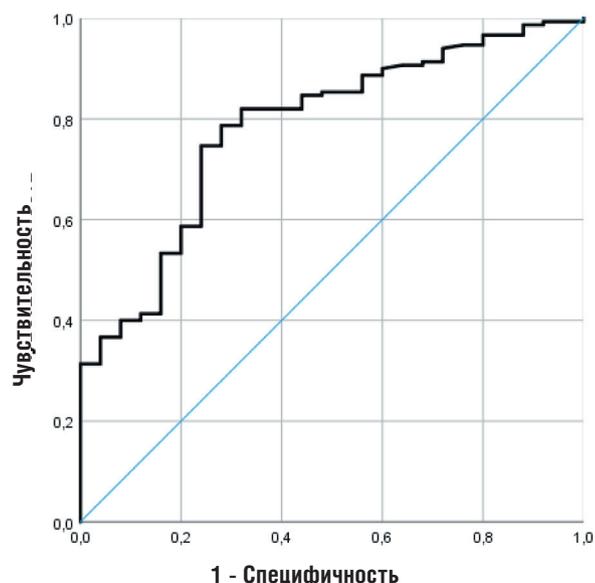


Рис. 2. ROC-кривая антител к карбамелированным белкам для всех пациентов с ревматоидным артритом

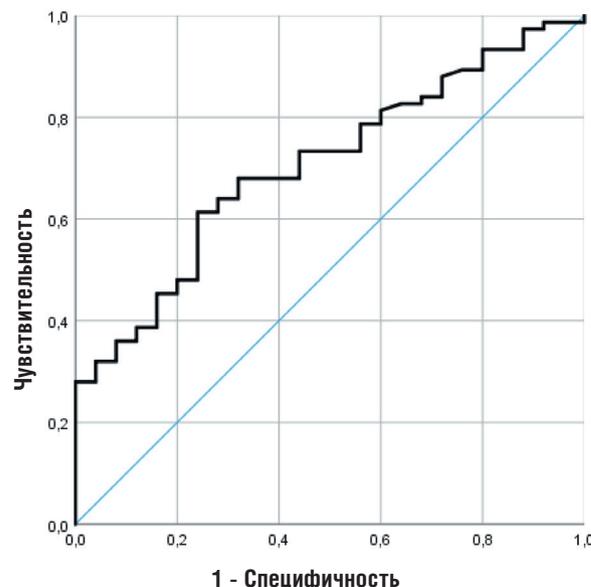


Рис. 3. ROC-кривая антител к карбамелированным белкам для АЦЦП-позитивного ревматоидного артрита

Предсказательная ценность положительного результата составила 95,65%, отношение правдоподобия положительного результата – 8, точность теста – 46%, индекс Юдена – 0,28. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 9,96 раза выше, чем при анти-Карб(–) (95% ДИ: 1,27–78,26), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа с целью оценки диагностической значимости анти-Карб для РА среди АЦЦП(–) пациентов площадь под кривой составила $0,860 \pm 0,047$ (95% ДИ: 0,768–0,951; $p < 0,001$); при точке cut-off 143,46 нг/мл специфичность – 96%, чувствительность – 37,3% (рис. 4). Данная модель была статистически значима ($p < 0,001$).

Предсказательная ценность положительного результата составила 96,55%, отношение правдоподобия положительного результата – 9,33, точность теста – 52%, индекс Юдена – 0,33. Шансы наличия РА при анти-Карб(+) в 14,3 раза выше, чем при анти-Карб(–) (95% ДИ: 1,83–111,55), различия были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Далее оценка характеристик анти-Карб(+) и анти-Карб(–) пациентов проводилась внутри субтипов, установленных по значениям АЦЦП. В группе АЦЦП(+) РА у анти-Карб(+) пациентов показатель параметра «счет эрозий» был статистически значимо выше ($p = 0,044$), чем у анти-Карб(–), и составил 12 [4; 26] и 3 [0; 16] соответственно.

В группе АЦЦП(–) РА у анти-Карб(+) пациентов отмечена тенденция к меньшему суммарному счету Шарпа – 56 [46; 96] против 83 [55; 127] ($p = 0,077$); вероятно, в основном из-за сужения межсуставных щелей – 55 [46; 82] против 80 [55; 107] ($p = 0,083$). Выявлена слабая прямая корреляционная связь между анти-Карб и DAS28-СОЭ ($\rho = 0,239$; $p = 0,043$).

Для АЦЦП(+) и АЦЦП(–) групп не было обнаружено статистически значимых отличий по значениям DAS28, уровню СРБ и СОЭ, а также по частоте серопозитивности IgM РФ и внесуставным проявлениям заболевания в зависимости от наличия анти-Карб.

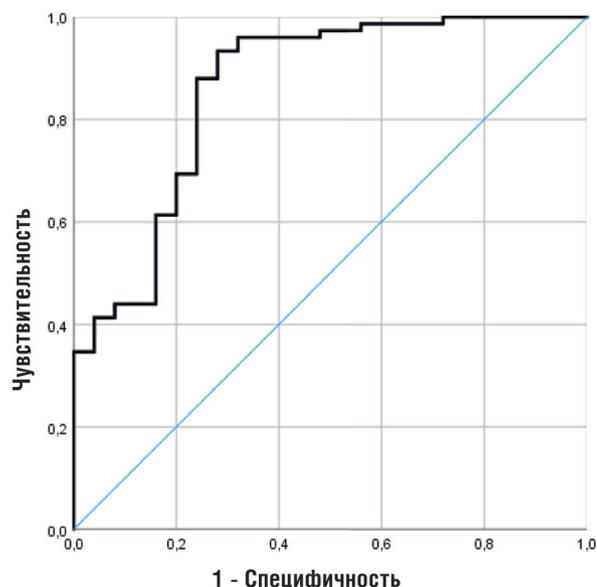


Рис. 4. ROC-кривая антител к карбамелированным белкам для АЦЦП-негативного ревматоидного артрита

Обсуждение

По нашим данным, анти-Карб выявлены у АЦЦП(+) и АЦЦП(–) больных РА. В целом диагностические характеристики анти-Карб в отношении РА в нашем исследовании согласуются с данными других авторов [7]. Но в наших группах пациентов не наблюдалось статистически значимых отличий по относительному количеству анти-Карб(+) пациентов в зависимости от АЦЦП-субтипа. Вероятно, это можно объяснить тем, что набор АЦЦП(–) пациентов происходил с учетом их сопоставимости с АЦЦП(+) по возрасту, длительности заболевания и терапии.

При выбранных нами значениях Анти-Карб в качестве точки cut-off они уступают АЦЦП в диагностической чувствительности, но имеют сопоставимую специфичность, благодаря чему могут служить перспективным дополнительным биомаркером РА для подтверждения диагноза, особенно для АЦЦП(–) субтипа заболевания. Основная сложность определения этих аутоантител заключается в отсутствии стандартных референсных значений и процедур выполнения анализа. В исследованиях обычно используются изготовленные в исследовательских центрах наборы для выполнения конкретных научных задач, что может быть причиной расхождения данных и является барьером для внедрения анти-Карб в реальную клиническую практику. Также важно принять во внимание, что повышение значений анти-Карб было зафиксировано у пациентов с системной красной волчанкой (8,3–16,8%), болезнью Шегрена (27–31%) и системной склеродермией (5,8%) [23–26]. При этом обнаружение анти-Карб при других ревматических заболеваниях было ассоциировано с наличием артрита. Это требует проведения дальнейших исследований для уточнения специфичности данных антител в группе ревматических заболеваний и анализа их прогностического и клинического значения.

Набор пациентов с учетом иммунологических субтипов РА и последующее определение анти-Карб позволили оценить, какую информацию эти аутоантитела привносят в уже сформированную классификацию. Так, АЦЦП(+) субтип считается более «эрозивным» по данным рентгенографии в сравнении с АЦЦП(–), а у анти-Карб(+) пациентов даже внутри этой группы определялось статистически значимо большее количество эрозий. Поэтому комбинированная серопозитивность по АЦЦП, РФ и анти-Карб может быть рассмотрена в качестве предиктора более «агрессивного» течения заболевания и послужить основанием для раннего назначения ГИБП.

В группе АЦЦП(–), анти-Карб(+) пациентов была отмечена корреляционная связь анти-Карб с DAS28. В настоящее время РА рассматривается как фенотипически гетерогенный синдром, одним из компонентов диагноза которого является определение ограниченного спектра аутоантител (IgM РФ и АЦЦП) и набора относительно неспецифических клинических проявлений и лабораторных нарушений, отражающих распространенность и выраженность воспаления суставов [27]. В шведском популяционном исследовании EIRA [28] среди 554 АЦЦП- и РФ-негативных пациентов при более глубоком анализе 43% оказались серопозитивными при комбинации обследований на дополнительные подтипы АЦЦП, РФ и анти-Карб. Таким образом, применение анализа на анти-Карб помогает очертить субтипы заболевания по иммунологическим механизмам развития артрита.

Выводы

В нашей работе была изучена предсказательная ценность анти-Карб в качестве вспомогательного биомаркера при АЦЦП(+) и АЦЦП(-) субтипах РА. У АЦЦП(+) пациентов анти-Карб помогают определить более «эрозивный» субтип заболевания, а среди АЦЦП(-) пациентов – снизить относительное количество серонегативных. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальных стандартов лабораторной диагностики анти-Карб и уточнения диагностических возможностей этих антител в рамках дифференциальной диагностики артрита при других ревматических заболеваниях.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственного задания № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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 исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201-207. [Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201-207 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207
- Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):225-230. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
- Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hörkö S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007;13(10):1176-1184. doi: 10.1038/nm1637
- Mydel P, Wang Z, Brissler M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: A novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010;184(12):6882-6890. doi: 10.4049/jimmunol.1000075
- O'Neil LJ, Oliveira CB, Wang X, Navarrete M, Barrera-Vargas A, Merayo-Chalico J, et al. Neutrophil extracellular trap-associated carbamylation and histones trigger osteoclast formation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):630-638. doi: 10.1136/ard-2022-223568
- Li X, Wang Z, Yi H, Xie J, Zhu N. Diagnostic accuracy of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Lab*. 2019;65(12). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190419
- Кузнецова ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ, Мазинг АВ, Бэнг Х, Мазуров ВИ. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2017;11(3):44-49. [Kuznetsova PA, Maslyanskiy AL, Lapin SV, Mazing AV, Bang H, Mazurov VI. Antibodies against post-translationally modified vimentin peptides in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):44-49 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-44-49
- Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):25. doi: 10.1186/s13075-015-0536-2
- Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Källberg H, et al. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1761-1768. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205109
- Ajeganova S, van Steenberg HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: A study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):112-118. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
- Truchetet ME, Dublanc S, Barnette T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C, et al.; Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: Data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2292-2302. doi: 10.1002/art.40237
- Kolarz B, Ciesla M, Rosenthal AK, Dryglewska M, Majdan M. The value of anti-CarP and anti-PAD4 as markers of rheumatoid arthritis in ACPA/RF negative rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21989868. doi: 10.1177/1759720X21989868
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):780-783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
- Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, Jones JD, Rigby WFC, Gan RW, et al. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: Implications for Very Early Identification of at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1721-1731. doi: 10.1002/art.40562
- Sidiras P, Spruyt D, Gangji V, Imbault V, Sokolova T, Durez P, et al. Antibodies against carbamylated proteins: Prevalence and associated disease characteristics in Belgian patients with rheumatoid arthritis or other rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(2):118-123. doi: 10.1080/03009742.2020.1798500
- Zhang B, Lei Y, Li X, Gao Z, Xia L, Lu J, et al. Elevated levels of anti-carbamylated protein antibody in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and bone destruction. *J Investig Med*. 2020;68(6):1186-1192. doi: 10.1136/jim-2019-001249
- Elsayed SA, Esmail MA, Ali RM, Mohafez OM. Diagnostic and prognostic value of anti-CarP antibodies in a sample of Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2683-2689. doi: 10.1007/s10067-019-04616-z
- Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. [Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003-1007 (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
- Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivé V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: Evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease.

- Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):587-594. doi: 10.1136/annrheum-dis-2019-216709
21. Vidal-Bralo L, Perez-Pampin E, Regueiro C, Montes A, Varela R, Boveda MD. Anti-carbamylated protein autoantibodies associated with mortality in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180144. doi: 10.1371/journal.pone.0180144
 22. Prevoe ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi: 10.1002/art.1780380107
 23. Ziegelsch M, van Delft MA, Wallin P, Skogh T, Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: Results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):289. doi: 10.1186/s13075-016-1192-x
 24. Nakabo S, Yoshifuji H, Hashimoto M, Imura Y, Nakashima R, Murakami K, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are detectable in various connective tissue diseases. *J Rheumatol.* 2017;44(9):1384-1388. doi: 10.3899/jrheum.161432
 25. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, Priori R, Riccieri V, Di Franco M, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):276. doi: 10.1186/s13075-016-1173-0
 26. Bergum B, Koro C, Delaleu N, Solheim M, Hellvard A, Binder V, et al. Antibodies against carbamylated proteins are present in primary Sjögren's syndrome and are associated with disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1494-1500. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-207751
 27. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):276-291 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: Focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):276-291 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
 28. Reed E, Hedström AK, Hansson M, Mathsson-Alm L, Brynedal B, Saevarsdottir S, et al. Presence of autoantibodies in "seronegative" rheumatoid arthritis associates with classical risk factors and high disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):170. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2

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

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

Диатропов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

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