

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Частота определения и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у детей с ранним ювенильным артритом

С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.А. Баранов¹, Ю.А. Валогина¹,
М.В. Черкасова, Т.Н. Николаева¹, Н.А. Зубова¹

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

¹Ярославская государственная медицинская академия

Резюме

Цель: Определить частоту выявления повышенных уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и их диагностическую значимость у детей с ранним ювенильным артритом (ЮА).

Материал и методы. АЦЦП были определены в сыворотках крови 80 пациентов с ранним (ЮА) (36-девочек, 44-мальчика, ср. возраст- $8,5 \pm 5,03$ лет), АМЦВ — у 85 больных с ранним ЮА (49-девочек, 36-мальчиков) в возрасте от 1,5 до 16 лет (ср. $8,7 \pm 4,9$ лет). Длительность заболевания у всех детей — менее 6 мес. Группа сравнения — 54 взрослых пациентов с ранним РА (рРА) и 27 — с недифференцированным артритом (НДА), 37 условно здоровых детей. Концентрацию АЦЦП определяли ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics” (Великобритания), верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл. Концентрацию АМЦВ — ИФМ с помощью коммерческих тест-систем “Orgentec Diagnostics” (Германия). Верхняя граница нормальной концентрации — 25 ЕД/мл.

Результаты. Повышенные уровни АЦЦП были выявлены у 7 детей с ранним ЮА (8,8%). Частота была выше, чем у здоровых детей, однако ниже, чем у взрослых пациентов с рРА и сопоставима с НДА. АЦЦП определялись чаще при ЮРА, чем при ЮХА, у РФ позитивных больных. Концентрация была выше у больных с РФ позитивным и полиартрикулярным ЮА. Повышение уровней АМЦВ было выявлено у 23 (27,1%) больных с ранним ЮА (чаще, чем у здоровых доноров, однако реже, чем у взрослых больных с рРА и НДА). Достоверно чаще у пациентов с ЮРА обнаруживались повышенные уровни АМЦВ, чем при ЮХА, у РФ позитивных, чем у РФ негативных. Концентрация АМЦВ была выше, чем у здоровых, но ниже, чем у взрослых, выше при РФ+, чем при РФ- ЮА. Были обнаружены корреляции АЦЦП, АМЦВ с ЧПС, ЧБС, РФ, а АМЦВ также с СОЭ и СРБ.

Выводы. АЦЦП и АМЦВ выявляются у пациентов с ранним ЮА с равной или большей частотой, чем РФ. Несмотря на низкую чувствительность, они обладают высокой специфичностью для диагностики ЮРА в отличие от ЮХА. Определение АЦЦП изолированно или в комбинации с РФ и АМЦВ имеет значение для прогнозирования полиартрикулярного поражения, потенциально опасного в плане развития значительных функциональных нарушений, и своевременного назначения адекватной, нередко агрессивной терапии на ранних сроках болезни.

Ключевые слова: ранний ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, АЦЦП, АМЦВ

Диагностика ювенильного артрита (ЮА) представляет определенные сложности, особенно на ранних стадиях ввиду отсутствия современных диагностических критериев и специфических лабораторных тестов. В настоящее время, говоря о ЮА, большинство педиатров ревматологов подразумевают ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) или ювенильный хронический артрит (ЮХА). В основе разграничения этих двух форм лежит представление об их самостоятельности как отдельных нозологических единиц. С одной стороны, ЮРА — как вариант ЮА, аналогичный ревматоидному артриту (РА) взрослых, с другой стороны, ЮХА — как «зонтик», объединяющий несколько нозологических форм с различными исходами и прогнозом [1]. Число лабораторных тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, помогающих в раннем распознавании варианта ЮА, в педиатрической ревматологии ограничено [2,3,4,5]. РФ, имеющий существенное значение для диагностики РА у взрослых, высокоспецифичный для полиартикулярного ЮРА (частота определения до 75%), в общей группе ЮА выявляется лишь в 15-20% случаев [6]. АНФ, частота обнаружения которого у детей с ЮА варьирует от 2 до 70% (при олигоартрите 65-85%), уже признан маркером формирования ЮА с поражением глаз [6,7], нозологический исход которого весьма разнообразен (ЮРА, ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС), ювенильный псориатический артрит (ЮПсА) и др.). Продолжается поиск других маркеров воспаления и аутоиммунитета у детей, способных оказать помощь в диагностике и лечении ЮА. В последние годы определенное диагностическое значение придается новым иммунологическим параметрам — антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антителам к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

Определение АЦЦП является одним из наиболее перспективных (в диагностическом и прогностическом плане) тестом у больных РА. АЦЦП представляют собой антитела, которые взаимодействуют с синтетическими пептидами, содержащими цитруллин. Чувствительность АЦЦП для РА в среднем составляет 41-88%, что сравнимо и даже превышает частоту выявления РФ [8,9,10]. Высокая специфичность этого показателя для РА (96-98%) показана в работе G.A. Schellekens с соавт. [11]. По данным разных авторов, АЦЦП выявляются у 34-69,3% РФ негативных пациентов, что свидетельствует об их дополнительной диагностической ценности [8,12,13]. В литературе имеются также сведения о чувствительности АЦЦП при раннем РА, которая составляет около 50% [8,11,14,15]. Некоторые работы указывают на большую диагностическую значимость комбинации РФ и АЦЦП, специфичность которой достигает 100%, особенно на ранних сроках заболевания [14]. Отмечена высокая корреляция АЦЦП с показателями активности РА (СРБ,

СОЭ), а также с его более тяжелым течением и формированием костной деструкции [8,12,13].

В последние годы были проведены ряд исследований, посвященных определению АЦЦП у детей с ЮА, результаты которых противоречивы [16,17,18,19,20]. Первые публикации появились в 2002 г. [18] и свидетельствовали о низкой частоте выявления (1,8%) этого маркера у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и его ограниченном диагностическом значении для РФ позитивного ювенильного полиартрита. Частота АЦЦП у больных ЮА в последующих исследованиях варьировала от 2% до 29% [17,18,19,20,21,22,23,24]. У детей с РФ позитивным полиартритом частота выявления этого показателя была значительно выше, чем при серонегативном, а также других вариантах ЮА, и составляла от 12,5% до 100% [7,16,18,19,20,21,23,25,26]. Согласно одним данным, не было отмечено каких-либо корреляций позитивного теста с вариантом ЮА и эрозивными изменениями в суставах [18,27]. В других исследованиях (M. van Rossum, E.D. Ferruci с соавт.) 80% АЦЦП позитивных пациентов имели рентгенологические изменения в суставах (деструкцию), что было достоверно чаще, чем у АЦЦП негативных больных [16,24]. Аналогичные данные были получены в других работах [11,21,28]. В исследовании D.M. Lee с соавт., определявших АЦЦП у 21 взрослого пациента, более 20 лет страдавших ЮА, позитивный тест на АЦЦП был обнаружен у 6 (29%). Авторы предполагали, что такой высокий показатель, возможно, свидетельствует о связи АЦЦП с длительностью и тяжестью течения болезни [28].

Некоторыми исследователями было также показано, что пациенты с полиартикулярным началом ЮА и позитивным тестом на АЦЦП чаще являлись носителями HLA-DR4 антигена [24]. Все публикации указывают на возможную роль АЦЦП в формировании у больного с ЮА типичного для взрослых РА полиартрита с развитием деструктивного эрозивного процесса, требующего раннего назначения активного специфического лечения.

Обсуждается также роль АМЦВ (антител к Sa — антигену) для диагностики РА у взрослых в качестве нового иммунологического маркера наряду с РФ и АЦЦП, особенно на ранних стадиях [29]. АМЦВ, так же как и АЦЦП, относятся к семейству антител к цитруллин-содержащим белкам. По данным литературы, они обладают достаточно высокой чувствительностью (53,7-82,0%) и специфичностью (89,8-98,7%) для диагностики РА, превышающих эти показатели для АЦЦП [29,30,31,32,33]. Причем специфичность АМЦВ нарастает и превышает таковую для РФ при использовании более высокого уровня «cut off» [30]. Результаты исследований АМЦВ при раннем РА демонстрируют более высокую концентрацию этих антител по сравнению с контрольной группой и не исключают возможности раннего прогнозирования развития «достоверного

РА» у ряда больных с НДА [29,30,33]. В исследованиях J. Ursum и L. Mathsson была выявлена корреляция АМЦВ позитивности с показателями активности, DAS 28 и рентгенологической прогрессией у больных с ранним РА [33,34]. При ЮА значение АМЦВ еще не изучено, а литературные сведения минимальны. W.G. Hassfeld с соавт. обнаружили повышение уровня АМЦВ у 11% пациентов с ЮРА длительностью более 3х лет, причем при РФ+ полиартрите — у 70% против 7% у РФ негативных больных, что вновь свидетельствует о наиболее частом выявлении их у пациентов с полиартикулярным РФ позитивным ЮА [35]. Другие немногочисленные данные представляют невысокую частоту определения АМЦВ у пациентов (преимущественно РФ позитивных) с ЮИА, а также их корреляцию с показателями активности [36,37].

Целью нашего исследования явилось определение концентрации и частоты повышения уровней АЦЦП и АМЦВ и их диагностической значимости у детей с ранним ЮА.

Материал и методы

АЦЦП определялись 80 пациентам с ранним ЮА (36-девочек, 44-мальчика, ср. возраст-8,5±5,03 лет) (табл.1). С диагнозом ЮРА — 19 больных, ЮХА — 57, ЮА длительностью менее 3х мес. — 4. Системный вариант ЮА — у 8 (10%) детей, полиартикулярный — у 37 (46,2%), олигоартикулярный — у 35 (43,8%).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАННИМ ЮА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

	АМЦВ N=85 (%)	АЦЦП N=80 (%)
Диагноз:		
ЮРА	20 (23,5)	19 (23,8)
ЮХА	61 (71,8)	57 (71,2)
ЮА	4 (4,7)	4 (5)
Вариант ЮА		
Системный	10 (11,8)	8 (10)
Полиартикулярный	37 (43,5)	37 (46,2)
Олигоартикулярный	38 (44,7)	35 (43,8)
Пол Ж/М	49/36	36/44
Возраст	1,5 – 16 лет (ср. 8,7 + 4,9 лет)	1,5 – 16 лет (ср. 8,5+5,0 лет)
Давность заболевания		
до 1 мес	13 (15,3)	13 (16,3)
>1 – 3 мес	39 (45,9)	36 (45)
>3 – 6 мес	33 (38,8)	31 (38,7)

АМЦВ были определены у 85 больных с ранним ЮА (49-девочек, 36-мальчиков) в возрасте от 1,5 до 16 лет (ср. 8,7 ± 4,9 лет). Диагноз ЮРА выставлен 20 больным, ЮХА — 61, ЮА длительностью менее 3х мес. — 4. Системный вариант ЮА — у 10 (11,8%) детей, полиартикулярный — у 37 (43,5%), олигоартикулярный — у 38 (44,7%).

Длительность заболевания у всех пациентов составила менее 6 месяцев (ср. — 3 мес., миним. — 2 недели). В анамнезе (через 1-2 года наблюде-

ния) на АЦЦП и АМЦВ исследованы сыворотки крови 38 детей. В качестве группы сравнения были использованы 54 взрослых пациента с ранним РА и 27 — с недифференцированным артритом (НДА), 37 условно здоровых детей. Кроме того, проводился сравнительный анализ показателей при ЮРА и ЮХА, а также определялись различия между вариантами ЮА (системный, полиартикулярный и олигоартикулярный).

Концентрацию АЦЦП определяли ИФМ с помощью коммерческих наборов “Axis Shield Diagnostics” (Великобритания), верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл. Концентрацию анти — МЦВ — ИФМ с помощью коммерческих тест-систем “Orgentec Diagnostics” (Германия). Верхняя граница нормальной концентрации составила 25 ЕД/мл. IgM ревматоидный фактор (РФ), hs-СРБ определялись методом лазерной нефелометрии на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring; Германия), верхняя граница нормального содержания IgM РФ — 15 МЕ/мл., hs-СРБ- менее 5 мг/л; антинуклеарный фактор (АНФ) — методом РНИФ на срезах печени крыс.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ для IBM PC «Statistica 7,0», «БИОСТАТ». Для описания характера распределения количественных признаков использовались стандартные методы вариационной статистики с определением среднего арифметического значения (М), среднего (стандартного) квадратичного отклонения (σ), для неправильного распределения — медиана (Me) и интерквартильный размах (ИР). Достоверность различий между группами при сравнении количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, а также теста Mann-Whitney. Корреляционные зависимости определялись по методу Spearman. При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий χ^2 . Если уровень значимости p составлял менее 0,05 ($p < 0,05$) — различия считались статистически достоверными. Определялась чувствительность и специфичность АЦЦП и АМЦВ для ЮА в сравнении с группой здоровых детей, для ЮРА по отношению к ЮХА, а также при полиартикулярном варианте по сравнению к олигоартриту.

Результаты и обсуждение

Повышенные уровни АЦЦП были выявлены у 7 детей с ранним ЮА (8,8%), в анамнезе — у 2 (5,1%) (табл.2), среди здоровых не были выявлены ни у одного. Частота повышения была ниже, чем у взрослых пациентов с ранним РА ($p < 0,001$), и сопоставима с НДА ($p=0,9$). АЦЦП определялись чаще у больных с ЮРА (26,3%) в отличие от ЮХА (3,5%) ($p=0,01$) и заметно чаще при РФ позитивном ЮА ($p < 0,001$). Достоверных отличий при различных вариантах ЮА (системный, полиартикулярный, олигоартикулярный) выявлено не было.

Таблица 2

**КОНЦЕНТРАЦИЯ И ЧАСТОТА ПОВЫШЕНИЯ
УРОВНЕЙ АЦЦП В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ
С РАННИМ ЮА И В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Заболевание	АЦЦП (конц. ЕД/мл, М, ИР)	АЦЦП (частота п, %)
Ранний ЮА (n=80)	0,4 (0,3 -0,7)	7 (8,8)
ЮРА	0,4 (0,3-8,0)	5(26,3)*
РФ+	110,0 (54-516,1)*	5(100)*
РФ-	0,4 (0,3-0,6)	0
ЮХА	0,4 (0,3-0,7)	2(3,5)
Системный	0,3 (0,26-0,4)	1(12,5)
Поли	0,6 (0,3-1,42)*	5(13,5)
Олиго	0,4 (0,26-0,62)	1(2,9)
Катамнез (n=38)	0,5 (0,4-0,8)	2(5,1)
Ранний РА (n=54)	8,4 (0,4-100,0)*	28(51,9) *
НДА (n=27)	0,5 (0,4-0,8)	3(11,1)
Здоровые дети (n=37)	0,3 (0,2-0,4)	0

*p < 0,05

Концентрация АЦЦП в сыворотке крови у пациентов с ранним ЮА колебалась от 0,09 до 912,2 (Ме- 0,4, ИР 0,3-0,7) ЕД/мл, что превышало уровень у здоровых доноров (Ме-0,3, ИР 0,2-0,4) (p<0,001), не отличалось от показателей у пациентов с НДА (p=0,15) и у детей с ранним ЮА в катамнезе – от 0,2 до 100 ЕД/мл (Ме-0,5, ИР 0,4-0,8) (p=0,2). Концентрация АЦЦП у больных ЮА была ниже, чем при РА (p<0,001). У детей с ЮРА и ЮХА показатели достоверно не различались (p=0,21). Значимая разница уровней АЦЦП (p=0,001) была выявлена между РФ позитивными и негативными больными, а также полиартикулярным и олигоартикулярным вариантами ЮА (p=0,04).

Были обнаружены слабые, но достоверные корреляции АЦЦП с клиническими показателями активности ЧПС (r= 0,3; p=0,02); ЧБС (r= 0,3; p=0,01), но не с лабораторными – СРБ (r= 0,23; p=0,11), СОЭ (r= 0,2; p=0,15). Отсутствовали корреляции с возрастом (r=0,13; p=0,25), полом (r=-0,12; p=0,29) пациентов.

У детей с повышенным уровнем АЦЦП чаще определялись РФ и АМЦВ, с которыми выявлена достоверная корреляция (табл. 3), в то время как взаимосвязи с АНФ выявить не удалось.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АЦЦП С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ
ПАРАМЕТРАМИ У ДЕТЕЙ С РАННИМ ЮА**

	РФ +	АНФ +	АМЦВ+
АЦЦП +	100%	14,3%	85,7%
АЦЦП -	0	26,9%	21,9%
Р	<0,001	0,8	0,002
Корреляция	r=0,5 p<0,001	r=-0,02 p=0,9	r=0,54 p<0,001
Корреляция в катамнезе	r=0,53 p=0,003	r=0,06 p=0,7	r=0,25 p=0,12

Следует отметить, что в катамнезе (через 1-2 года наблюдения) определялись связи АЦЦП с диагнозом (r= 0,3; p=0,04) и РФ (r= 0,53; p=0,003), зависимости от длительности наблюдения не было (r= 0,1; p=0,4).

Повышение уровней АМЦВ было выявлено у 23 (27,1%) больных с ранним ЮА, что было чаще, чем у здоровых доноров (хотя различие оказалось недостоверным p > 0,05) (табл. 4), однако реже, чем у больных с РА (p<0,001) и НДА (p=0,04). Достоверно чаще у РФ позитивных пациентов, чем у РФ негативных (p=0,001), обнаруживались повышенные уровни АМЦВ. Существенной разницы в частоте повышения уровней АМЦВ между больными ЮРА и ЮХА, а также различными клиническими вариантами выявлено не было.

Таблица 4

**КОНЦЕНТРАЦИЯ И ЧАСТОТА ПОВЫШЕНИЯ
УРОВНЕЙ АМЦВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ
С РАННИМ ЮА И В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Заболевание	АМЦВ (конц. ЕД/мл, М, ИР)	АМЦВ (частота п, %)
Ранний ЮА (n=85)	16,8(11,5-26,4)*	23(27,1)
ЮРА	19,7 (3,5-57,5)	8(40)
РФ+	834,9 (539,3-1149,3)*	5(100)*
РФ-	14,5 (5,7-22,0)	7(17,1)
ЮХА	16,2 (11,6-23,9)	14(22,9)
Системный	15,8 (3,8-20,0)	2(20)
Поли	18,2(3,1-27,5)	11(29,7)
Олиго	16,7 (11,9-26,2)	10(26,3)
Катамнез (n=38)	1,2 (0,4-20,0)	7(18,4)
Ранний РА (n=54)	46,9 (0,9-249,3)*	34(62,9)*
НДА (n=28)	20,6 (16,5-25,1)	14(50)*
Здоровые дети (n=14)	0,5 (0,2-1,6)	0

*p < 0,05

Концентрация АМЦВ в сыворотке крови при раннем ЮА колебалась от 0,02 до 1298,68 ЕД/мл (Ме= 16,8, ИР=11,5-26,4; у 6 больных превысила норму в 4 раза, у 4 – более чем 20-кратно), была существенно выше, чем в группе здоровых детей (p<0,001), однако ниже, чем у больных с РА (p=0,02) и достоверно не отличалась от НДА (p=0,37). Показатели при РФ позитивном варианте были значительно выше в отличие от РФ негативного (p<0,001). В катамнезе число детей с повышенными уровнями АМЦВ уменьшилось (18,4%), но значительно не отличалось от исходных (p=0,4), однако концентрация антител (Ме-1,2, ИР 0,4-20,0) уменьшилась достоверно (p<0,001). Тем не менее почти у половины пациентов в динамике было выявлено более чем десятикратное превышение уровня АМЦВ. Не было обнаружено существенных различий в частоте повышения и значении самих уровней при различных вариантах ЮА.

Нами были установлены средние корреляционные связи АМЦВ с ЧПС (r= 0,25; p=0,005), ЧБС (r= 0,28; p=0,002), СРБ (r= 0,4; p<0,001), СОЭ (r=0,4, p<0,001), то есть с клинико-лабораторными параметрами воспалительной активности. Не было связи данного показателя с вариантами болезни (r=-0,03; p=0,78), диагнозами ЮРА либо ЮХА (r=-

0,1; $p=0,32$), а также с полом ($r=-0,04$; $p=0,7$), возрастом ($r=0,1$; $p=0,2$) и АНФ ($r=0,13$; $p=0,19$).

У детей с повышенным уровнем АМЦВ достоверно чаще определялись РФ (41,7%, $p<0,001$) и АЦЦП (26,1%, $p=0,002$) (табл. 5), с которыми была выявлена достоверная корреляция.

Таблица 5
ВЗАИМОСВЯЗЬ АМЦВ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ДЕТЕЙ С РАННИМ ЮА

АМЦВ +	РФ + 41,7%*	АНФ + 34,8%	АЦЦП + 26,1%*
АМЦВ -	0	20,9%	1,7%
Р	$<0,001$	0,35	0,002
Корреляция в дебюте	$r=0,5$ $p<0,001$	$r=0,13$ $p=0,19$	$r=0,5$ $p<0,001$
Корреляция в катамнезе	$r=0,5$ $p=0,003$	$r=0,07$ $p=0,7$	$r=0,25$ $p=0,12$

При исследовании больных ранним ЮА в катамнезе сохранялись корреляции АМЦВ только с РФ ($r=0,5$; $p=0,003$) и СРБ ($r=0,4$; $p=0,02$), причиной чего может быть влияние терапии на снижение воспалительной активности у больных при динамическом наблюдении. В отличие от ранней стадии болезни, в катамнезе (через 1-2 года) не коррелировали между собой АМЦВ и АЦЦП.

Важным для прогнозирования заболевания на ранних этапах является проведение дифференциального диагноза в рамках ЮА и своевременное установление диагноза ЮРА. РФ у взрослых является стандартным иммунологическим маркером РА – чувствительным, но недостаточно специфичным, поскольку обнаруживается в сыворотках при других ревматических и неревматических заболеваниях. К более специфичным серологическим маркерам РА, особенно на ранних стадиях, в настоящее время относят антитела к цитруллинированным белкам, среди которых нашли свое практическое применение АЦЦП и АМЦВ [30,38]. В детской практике РФ, напротив, относительно редко обнаруживается у больных с ЮА (15-20%), однако высоко специфичен для установления диагноза ЮРА. Данные о чувствительности и специфичности АЦЦП и особенно АМЦВ у детей с ЮА крайне немногочисленны.

Анализ полученных нами результатов показал, что среди изучаемых иммунологических маркеров (РФ, АМЦВ, АЦЦП) наибольшая чувствительность при ЮА по сравнению с контролем была выявлена у АМЦВ (табл.6), все три параметра характеризовались высокой специфичностью, что свидетельствует о важном значении их для ранней диагностики

Таблица 6
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ АЦЦП, АМЦВ, РФ ДЛЯ РАННЕГО ЮА В СРАВНЕНИИ С КОНТРОЛЕМ

	Чувствительность %	Специфичность %
АМЦВ	27,1	100
АЦЦП	8,8	100
РФ	10,9	100

ЮА, особенно в случае необходимости проведения дифференциального диагноза с неревматической патологией.

Как видно из таблицы 7, РФ, АМЦВ и АЦЦП, а также их комбинации, обладали равно невысокой (21,1%-40%) частотой встречаемости при ЮРА, но достоверно большей, чем при ЮХА (3,0%-22,9%) (кроме АМЦВ). Специфичность АЦЦП и РФ для ЮРА по отдельности и в комбинации по отношению к ЮХА была равнозначно высокой (96,5-97%).

Таблица 7
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ РФ, АМЦВ И АЦЦП ДЛЯ РАННЕГО ЮРА В СРАВНЕНИИ С ЮХА

	Чувствительность %			Специфичность %
	ЮРА	ЮХА	p	
АМЦВ	40	22,9	нд	77,1
АЦЦП	26,3	3,5	0,01	96,5
РФ	36,4	3,0	0,01	97
АМЦВ + РФ	36,4	3,0	0,01	97
АМЦВ + АЦЦП	21,1	3,5	0,05	96,5
АЦЦП + РФ	36,4	3,0	0,01	97
АМЦВ + АЦЦП + РФ	36,4	3,0	0,01	97
АНФ	6,7	33,3	0,09	66,7

Частота выявления повышенного уровня РФ, АМЦВ, АЦЦП достоверно не различалась при полиартикулярном и олигоартикулярном вариантах ЮА (табл.8), однако обнаружение РФ и АЦЦП изолированно (в отличие от АМЦВ) или в комбинациях было высоко специфичным для полиартрита, более серьезного варианта ЮА с риском развития тяжелой функциональной недостаточности со стороны опорно-двигательного аппарата. Полученные данные позволяют считать эти маркеры прогностически значимыми для ранней диагностики и своевременного назначения адекватного лечения.

Таблица 8
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ РФ, АМЦВ И АЦЦП ПРИ ПОЛИАРТРИТЕ ПО СРАВНЕНИЮ С ОЛИГОАРТРИТОМ

	Чувствительность %			Специфичность %
	поли	олиго	p	
АМЦВ	29,7	26,3	0,9	73,7
АЦЦП	13,5	2,9	0,2	97,1*
РФ	20,8	0	0,07	100*
АМЦВ + РФ	20,8	0	0,07	100*
АМЦВ + АЦЦП	11,4	2,8	0,3	97,2*
АЦЦП + РФ	20,8	0	0,07	100*
АМЦВ + АЦЦП + РФ	20,8	0	0,07	100*
АНФ	19,6	26,3	0,6	73,7

* $p<0,05$

АНФ как общепринятый маркер поражения органов зрения у детей с ЮА на ранних сроках болезни обнаруживался у разных категорий пациентов (независимо от варианта ЮА и формулиров-

ки диагноза), что косвенно указывает на вероятность развития увеита у любого больного ЮА. Тем не менее наши данные свидетельствуют о более редком обнаружении АНФ при ЮРА, чем при ЮХА (6,7% и 33,3% соответственно).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что наряду с РФ и АНФ у детей с ранним ЮА с равной или большей частотой выявляются также и другие иммунологические маркеры – АЦЦП и АМЦВ. Частота повышения и уровни концентрации этих показателей были выше, чем у здоровых детей, но ниже, чем у взрослых больных с РА, и сопоставимы с НДА, что свидетельствует о возможной схожести ЮА с последним. Несмотря на низкую чувствительность, АЦЦП обладают высокой специфичностью для диагностики ЮРА

(самостоятельной нозологической единицы в рамках ЮА), что особенно важно на раннем этапе формирования болезни. Раннее обнаружение АЦЦП изолированно или в комбинации с РФ и АМЦВ может указывать на вероятность формирования полиартикулярного суставного синдрома, который чаще всего приводит к развитию значительной функциональной недостаточности суставов, что является поводом для раннего назначения активной, нередко агрессивной терапии с целью предотвращения инвалидизации больного.

Выявленная значительная корреляция АМЦВ с клинико-лабораторными параметрами воспалительной активности может служить основой для использования данного показателя при мониторинге активности и оценке эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Никишина И.П. Ювенильный артрит – XXI век – как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные аспекты? *Научно-практич. ревматол.*, 2006, 4, 86-96.
2. Lawrence J.M. 3rd, Moore T.L., Osborn T.G. et al. Autoantibody studies in juvenile rheumatoid arthritis. *Sem. Arthr. Rheum.*, 1993, 22(4), 265-74.
3. Gedalia A., Molina J.F., Garcia C.O. et al. Anticardiolipin antibodies in childhood rheumatic disorders. *Lupus*, 1998, 7(8), 551-553.
4. Serra C.R., Rodrigues S.H., Silva N.P. et al. Clinical significance of anticardiolipin antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1999, 17(3), 375-380.
5. Avcin T., Ambrozic A., Bozic B. et al. Estimation of anticardiolipin antibodies, anti-β2 glycoprotein I antibodies and lupus anticoagulant in a prospective longitudinal study of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20(1), 101-108.
6. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of pediatric rheumatology. 4th Edition.*, 2002, 218.
7. Machado S.H., Carlos A. von Muhlen et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2005, 81(6), 491-494.
8. Чемерис Н.А., Насонов Е.Л. Диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Клинич. мед.*, 2005, 8, 48-54.
9. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2004, 12, 64-68.
10. Rycke L., Peene I., Hoffman I.E.A. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1587-1593.
11. Schellekens G.A., Visser H., de Jong B.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 155-163.
12. Jansen L.M., van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I. et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(8), 1691-1695.
13. Vallbracht I., Rieber J., Oppermann M. et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(9), 1079-1084.
14. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45(2), 150-157.
15. Ates A., Karaaslan Y., Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26(4), 499-504.
16. Van Rossum M., van Soesbergen R., de Kort S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30(4), 825-828.
17. Low J.M., Chauhan A.K., Kietz D.A. et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1829-1833.
18. Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anticyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 608-611.
19. Mistry B.J., Faller G., Tikly M. Anti-cyclic citrullinated peptide: its prevalence and clinical significance in a South African cohort with juvenile idiopathic arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress, London, UK, 14-17 September,

2008. Abstract Book, p. 76.
20. Li B., Ye Z., Guo F. et al. Clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile rheumatoid arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress, London, UK, 14-17 September, 2008. Abstract Book, p.82.
 21. Kasapcopur O., Altun S., Aslan M. et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(12), 1687-1689.
 22. Boehme M., Jouquan J., Blaschek M. et al. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in JIA. *J. Pediatr.*, 2005, 81, 491-494.
 23. Kwok J.S., Hui K.H., Lee T.L. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand. J. Rheumatol.*, 2005, 34(5), 359-366.
 24. Ferucci E.D., Majka D.S., Parrish L.A. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52(1), 239-46.
 25. Brunner J., Sitzmann F.C. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthr. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006, 24(4), 449-451.
 26. Gerloni V., Teruzzi B., Salmaso A. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (aCCP-Abs) in juvenile idiopathic arthritis (JIA): A monocentric prospective study of 369 patients cohort. 14th European Paediatric Rheumatology Congress, Istanbul, Turkey, 5-9 September, 2007. Abstract Book, p.185.
 27. Hromadnikova I., Stechova K., Pavla V. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity*, 2002, 35, 397-401.
 28. Lee D.M., Schur P.H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 870-874.
 29. Dejaco C., Klotz W., Larcher H. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in arthritis. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8, 119.
 30. Novikov A.A., Alexandrova E.N., Karateev D.E. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin, cyclic citrullinated peptide and IGM rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 333.
 31. Hueber W., Hassfeld W., Smolen J.S. et al. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 1999, 38, 155-159.
 32. Hayem G., Chazeraïn P., Combe B. et al. Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 7-13.
 33. Ursum J., Nielen M., Schaardenburg D. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthr. Res. Ther.*, 2008, 10, R12.
 34. Mathsson L., Mullazehi M., Wick M.C. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2008, 1, 36-45.
 35. Hassfeld W.G., Vinje O., König K. et al. Autoantibodies to mutated citrullinated vimentin in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, suppl. 11, 439 (abstract).
 36. Guseinova D., Lasareva A., Shantere R. et al. The value of antibodies against mutated citrullinated vimentin in juvenile idiopathic arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress, London, UK, 14-17 September, 2008. Abstract Book, p. 79.
 37. Lamot L., Tesija Kuna A., Zirovic M. et al. The value of antibodies against mutated citrullinated vimentin in juvenile idiopathic arthritis. 15th European Paediatric Rheumatology Society Congress, London, UK, 14-17 September, 2008. Abstract Book, p. 79.
 38. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am. J. Med.*, 1991, 91, 528-534.

Поступила 10.09.08

Abstract

S.O. Salugina, E.S. Fedorov, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, A.A. Baranov, Y.A. Valogina, M.V. Cherkasova, T.N. Nikolaeva, N.A. Subova

Frequency and diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) and anti-modified citrullinated vimentin antibodies (AMCV) in children with early juvenile arthritis

Objective. To determine frequency of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) and anti-modified citrullinated vimentin antibodies (AMCV) elevation and their diagnostic significance in children with early juvenile arthritis (JA).

Material and methods. ACCP were evaluated in serum of 80 pts with early JA (36 girls, 44 boys, mean age $8,5 \pm 5,03$ years), AMCV – in 85 pts with early JA (49 girls and 36 boys) aged from 1,5 to 16 years (mean age $8,7 \pm 4,9$ years). Disease duration in all children was less than 6 months. Control group included 54 grown up pts with early rheumatoid arthritis (RA), 27 – with undifferentiated arthritis (UDA) and 37 conditionally healthy children.