



у клінічній практиці прийнято визначати РФ та аЦЦП, останні переважно через їх високу специфічність для хворих на РА.

**Ревматоїдний фактор** – родина аутоантител, що можуть належати до різних класів Ig (IgA, IgM, IgG), які здатні розпізнавати СН2 та СН3 домени Fc фрагмента IgG (Dorner T. et al., 2004). У випадку РА зазначені аутоантитіла локально продукуються В-лімфоцитами лімфоїдних фолікулів, а також специфічними структурами, які розвиваються у запалений синовіальний оболонці (Jones V. et al., 1984).

Прогностичне значення РФ полягає в тому, що РФ-позитивні хворі на РА мають тяжчий варіант перебігу захворювання, що протікає з вищим ступенем активності і темпом рентгенологічного прогресування процесу. У більшості пацієнтів при наявності у сироватці крові РФ частіше виявляються позасуглобові прояви захворювання (Чичасова Н.В., 2006).

Проте існує думка, що сенс вироблення РФ полягає у видаленні циркулюючих імунних комплексів. Таким чином, цей маркер є неспецифічним для РА і може виявлятися також при інших захворюваннях, в основі яких лежить хронічне запалення, чи за умови наявності гострої інфекції, викликаній вірусом гепатиту В, Епштейна-Барр, грипу тощо. Відомим є і той факт, що РФ виявляється у сироватці крові 3% здорового населення та у 10-15% осіб похилого (старших 60 років) віку (Renaudineau Y. et al., 2005).

За даними різних авторів, частота виявлення РФ у хворих на РА становить 30-90%. Різниця в результатах залежить від різноманітних причин, зокрема від популяції пацієнтів, дизайну дослідження і методики, якою визначається цей маркер. Наразі найчастіше для виявлення РФ використовується латекс-тест, у якому визначають ізотип IgM РФ. Проте більш об'єктивним методом визначення різних ізотипів РФ є імуноферментний аналіз (ІФА). Доведено, що саме імуноферментне визначення IgM РФ має більшу чутливість порівняно з латекс-тестом та нефелометричним методом (Knijff-Dutmer E. et al., 2002; Renaudineau Y. et al., 2005). Діагностична цінність РФ на ранніх етапах захворювання є сумнівною і зумовлена недостатньо високою специфічністю цього маркера (у дебюті РА серопозитивність хворих становить 20-70% випадків) та можливістю існування серонегативного варіанту хвороби. Зазначений факт зумовив потребу у пошуку інших серологічних маркерів.

Одним з найбільш вагомих досягнень у серологічній діагностиці РА за останні десятиріччя слід вважати відкриття аутоантителів, до складу яких входить амінокислота цитрулін. Джерелом цього відкриття була ідентифікація антигену високоспецифічних для хворих на РА антикератинових антитіл (АКА), уперше описаних у 1979 році (Van Venrooij W.J., Pruijn G.J., 2000). Основним антигеном-мішенню зазначеної групи антитіл є філагрин – блок, який специфічно експресується кератин-продукуючими епітеліальними клітинами. Беручи до уваги той факт, що філагрин виділяється лише епітеліальними клітинами, а не будь-якими структурами у суглобах або інших органах, патогенетичне значення цього відкриття спочатку було незрозумілим. У подальшому G.A. Schellekens та співавт. (1998) продемонстрували, що лише цитруліновані форми філагрину розпізнаються АКА. При цьому процес цитрулінування є посттрансляційною модифікацією білка і відбувається в ході ферментативного дезамінування залишків аргініну з отриманням залишків цитруліну, яка призводить до зміни його заряду, а в подальшому і тримірної структури, що спричинює зміни антигенних властивостей (Schellekens G.A. et al., 2000). Цитрулінування білків має важливе фізіологічне і

біохімічне значення, являючись частиною процесу клітинної диференціації і запрограмованої загибелі клітин (апоптоз). У нормі це перетворення виникає, наприклад, у процесі диференціації епідермальної тканини, утворенні волоссяного фолікула (Tsuiji Y. et al., 2003), диференціації мієліну при формуванні ЦНС (Rajmakers R. et al., 2005). Присутність пептидиларгініндезамінази (ПАД) – фермента, що каталізує перетворення аргініну в цитрулін у запалений синовіальний оболонці – була експериментально доведена (Charpy-Regaud S. et al., 2003; Vossenaar E.R. et al., 2003). На сьогодні відомо п'ять ізоформ ПАД, які мають строгу тканинну специфічність. Але парадоксальним є той факт, що присутність цитрулінованих пептидів у більшості випадків не призводить до утворення антитіл до цитрулінованого протеїну (Vossenaar E.R. et al., 2004; Charpy-Regaud S. et al., 2005). Цей феномен можна пояснити лише з позиції генетичної характеристики пацієнта, зокрема особливостей імунної відповіді залежно від присутності генів, що зумовлюють схильність до розвитку РА.

**Антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП).** Оскільки виділити чистий філагрин надзвичайно важко, задля розробки тест-систем використовуються його найбільш важливі епітопи. Так, тест-системи ІФА для визначення аЦЦП першого покоління при РА продемонстрували специфічність близько 85% з чутливістю – 65-70%. Друге покоління ІФА тест-систем у якості антигену використовували синтетичні пептиди з кільцеподібною структурою, утвореною за рахунок внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків, з детермінантою цитруліну у виступаючому положенні. Використання цих циклічних цитрулінованих пептидів значно підвищило специфічність тест-системи до рівня 95-98%, не змінивши рівень чутливості (van Venrooij W.J. et al., 2006). Цілою низкою досліджень було продемонстровано, що визначення аЦЦП у випадку РА є не лише високоспецифічним діагностичним методом (Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008), а й прогностичним маркером важкості кістково-деструктивних змін у суглобах пацієнтів (van Venrooij W.J. et al., 2002) та особливостей клінічної картини РА (Яременко О.Б., Микитенко А.М., 2008). Нещодавно на ринку з'явилася тест-система ІФА для визначення аЦЦП так званого третього покоління, проте в ході порівняльних досліджень не було встановлено достовірного покращення діагностичних властивостей зазначених систем порівняно з аналогічними другого покоління (Bizzara N. et al., 2007; Soenen D. et al., 2007).

Наукові дослідження, які вивчали аЦЦП, виявили, що цей діагностичний маркер має РФ-схожу чутливість і абсолютну специфічність у випадку РА (Борткевич та співавт., 2009; Pinheiro G.S. et al., 2003). Результати спостережень показали, що аЦЦП так само, як і РФ, присутні у 80% пацієнтів із встановленим РА, при цьому у групі здорових донорів або серед пацієнтів, не хворих на РА, їх поширеність становить лише від 1% до 5% відповідно. У дослідженнях Vallbracht I. та співавт. (2004) та Grootenboer-Mignot S. та співавт. (2004) доведено факт того, що близько 40% РФ-негативних пацієнтів є серопозитивними по визначенню аЦЦП, що додатково свідчить на користь діагностичного потенціалу даного імунологічного маркера.

Визначення аЦЦП дозволить клініцистам ефективно диференціювати пацієнтів з РА від хворих на інші захворювання суглобів у випадках, коли наявність РФ не вирішує цього питання, наприклад у пацієнтів з ерозивним артритом при системному червоному вовчаку, який досить часто супроводжується серопозитивністю

за РФ. Інше захворювання, за якого виникає ревматоїдоподібний суглобовий синдром і присутня серопозитивність за РФ, є хронічний вірусний гепатит С (Bombardieri M. et al., 2004), при цьому у цієї категорії хворих не виявлено позитивних результатів визначення сироваткового рівня аЦЦП. Інші дослідження описали цінність аЦЦП у диференційній діагностиці РА та ревматичної поліміалгії (Lopez-Hoyos M. et al., 2004).

У нещодавно проведених спостереженнях доведено, що аЦЦП можуть виявлятися ще за багато років до дебюту РА. Nielen та співавт. (2004) продемонстрували, що цей серологічний маркер у деяких пацієнтів виявлявся інколи за 14 років до появи перших симптомів захворювання. Подібні дані були отримані у дослідженні van Gaalen F.A. та співавт. (2004), які довели прогностичний потенціал аЦЦП у пацієнтів з недиференційованим артритом відносно перспективи розвитку РА. У ході спостереження автори відмітили, що у 75% пацієнтів, які мали вихідні позитивні результати визначення аЦЦП, через рік діагноз був змінений на РА. Через 3 роки ця частка зросла до 93%, і це стало підтвердженням можливості використання аЦЦП як прогностичного маркера щодо перспективи розвитку РА.

Cruyssen B. et al., 2006) методом ІФА, що підтверджує аналогічність до аЦЦП його діагностичні властивості. Крім того, чутливість і специфічність цитрулінованого фібриногену і аЦЦП у хворих на ранній РА є також подібною. Обидва маркери були описані як чутливі предиктори рентгенологічного прогресування захворювання. Більше того, у хворих на РА був описаний тісний взаємозв'язок між цитрулінуванням фібриногену та процесом виникнення аЦЦП (Nielen M.M. et al., 2005). Однак на сьогодні відсутні стандартизовані комерційні тест-системи, які дозволяють визначати цитрулінований фібриноген, що обмежує його використання у повсякденній клінічній практиці.

Іншим цитрулінованим аутоантигеном, що потенційно викликає інтерес у науковців, є цитрулінована форма альфа-енолази (Kinloch A. et al., 2005), що виявляється разом з іншими цитрулінованими антигенами у синовіальній тканині хворих на РА. Проте наразі відсутні будь-які чітко встановлені показники діагностичної чутливості і специфічності зазначеного антигену. Так, за даними окремих дослідників, специфічність цитрулінованої альфа-енолази в когорті хворих на ранній РА становить близько 97,1% (Saulot V. et al., 2002).

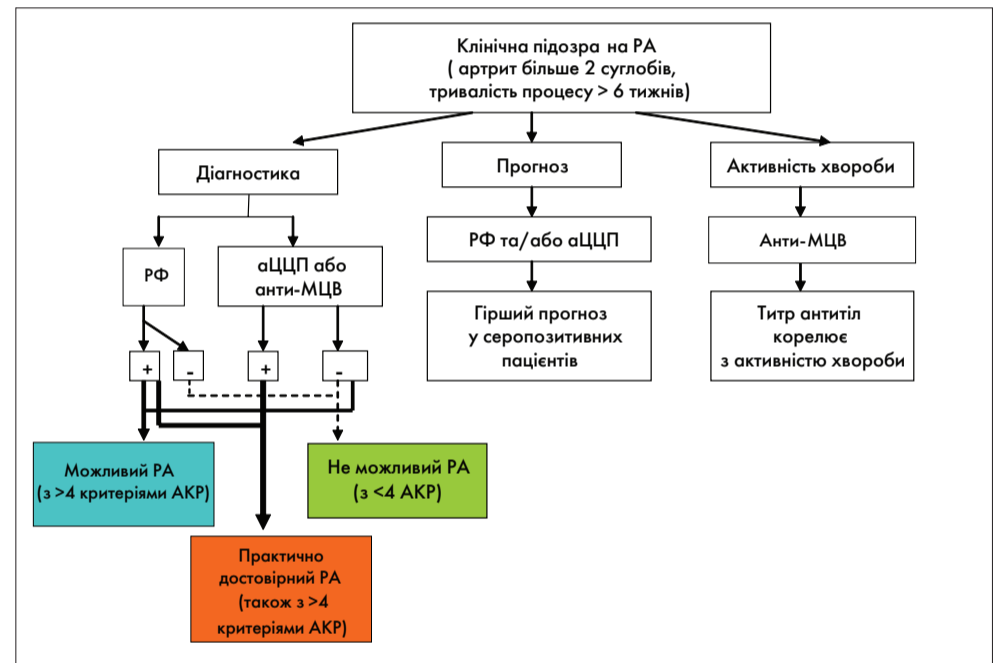


Рис. 1. Алгоритм серологічної діагностики РА (Egerer K. et al., 2009)

В інших роботах була доведена можливість аЦЦП бути предикторами розвитку більш тяжкого ерозивного ураження у хворих на РА. Підтвердженням цього є результати досліджень Forslund K. та співавт. (2004), які встановили що аЦЦП є кращим предиктором формування суглобової деструкції через два роки порівняно з РФ, швидкістю осідання еритроцитів, С-реактивним протеїном, чоловічою статтю, палінням тощо. Схожі результати отримали Kastbom та співавт. (2004), які показали що вихідні серопозитивні за аЦЦП результати асоціювалися з більш високою активністю захворювання протягом трирічного спостереження. У дослідженні Ronnelid та співавт. (2005) було продемонстровано, що серопозитивність за аЦЦП у хворих з раннім РА зумовлює гірший перебіг захворювання і важчі рентгенологічні ураження протягом кількох років порівняно з групою серонегативних з аЦЦП пацієнтів.

**Антитіла до інших цитрулінованих протеїнів.** Як цитруліновані антигени також можуть розглядатися фібрин та фібриноген. Дослідження з дериватами двох цитрулінованих протеїнів підтвердили перекресну реактивність між філагрином і цитрулінованим фібрином (Sebbag M. et al., 2006). Результати деяких досліджень продемонстрували високу діагностичну специфічність (98%) і чутливість (75%) визначення антитіл до цитрулінованого фібриногену у хворих на РА (Vander

**Антитіла до цитрулінованого віментину та мутованого цитрулінованого віментину (МЦВ).** Цитрулінований віментин був описаний як окремий аутоантиген, що експресується синовіальною тканиною. Пізніше було виявлено, що цитрулінований віментин є ідентичним до так званого антигену Sa, названого на ім'я пацієнта Savoie, у якого вперше була описана відповідна аутореактивність. Анти-Sa антитіла у хворих на РА мають високу специфічність (>98%), але одночасно обмежену чутливість (22 до 40%). Однак на сьогодні немає комерційної тест-системи, що дозволяє визначати анти-Sa антитіла, хоча результатами низки досліджень продемонстрована їх цінність у прогнозуванні важкого перебігу РА (Vossenaar E.R. et al., 2004). Більше того, анти-Sa антитіла мають високі предикторні властивості (84-99%) у випадку РА й тісно пов'язані з розвитком екстраартикулярних проявів і важкого ураження суглобів.

Результати останніх досліджень продемонстрували, що як цитрулінування, так і мутація віментину можуть визначати його специфічні антигенні властивості. Так, останнім часом доступною для серологічної діагностики РА є тест-система ІФА для визначення МЦВ, яка демонструє аналогічну до аЦЦП специфічність та чутливість (Dejaco C. et al., 2006; Bang H. et al., 2007; Soos L. et al., 2007).

Продовження на стор. 76.



діагностики РА приділялася підвишена увага з боку науковців (Борткевич О.П., Терзов К.А., 2006; Smolen J.S., Aletaha D., 2005; Emery P., 2006). Цей інтерес полягає у широкому спектрі можливостей УЗД, що включає не лише здатність проведення діагностичних, терапевтичних процедур, а й здійснення моніторингу прогресування захворювання (Taggart A., et al., 2006; Meenagh et al., 2007). Як візуалізуюча методика, високочастотне УЗД дозволяє отримати велику кількість високоінформативних характеристик РА, включаючи точне описання як змін у періартикулярних м'яких тканинах, так і кісткових змін на всіх стадіях захворювання. Серед інших переваг дослідження варто виділити динамічність спостереження, відсутність опромінення та порівняно низьку вартість методики. За допомогою використання ультразвуку, зокрема в режимі сірої шкали (Grey Scale) та методу Допплера (Power Doppler modes), існує можливість встановлення сукупності морфологічних структурних змін при РА, які включають запальні зміни синовіальної оболонки, суміжних з суглобами м'яких тканин та інших періартикулярних структур (Терзов К.А., Борткевич О.П., 2005; Терзов К.А. і співавт., 2006; Grassi W., Cervini C., 1998; Szkudlarek et al., 2001). УЗД у хворих на РА дозволяє також візуалізувати ерозивні зміни, навіть мікроскопічного розміру (<1 мм в діаметрі). Здатність до виявлення ерозивних змін за допомогою УЗД є більшою порівняно з класичною рентгенографією, але поступається в цьому сенсі чутливості МРТ до визначення аналогічних змін (Hoving J.L. et al., 2004).

Незважаючи на численні спроби розробити систему оцінювання ультразвукових змін у суглобах хворих на РА, єдиної валідизованої шкали оцінювання до цього часу не існує. Отже, не існує системного підходу до проведення дослідження, тому УЗД хворих на РА найчастіше зводиться до дослідження окремих уражених суглобів з клінічною симптоматикою або тих, які найчастіше вражаються при РА.

Наразі існують лише нечисленні дані спостережень щодо визначення зв'язку між вихідними ультразвуковими характеристиками хворих на РА та подальшими функціональними наслідками захворювання. У недовготривалих дослідженнях встановлено кореляційний зв'язок між ступенем синовіального запалення, визначеного за сірою шкалою доплерографічним методом, та подальшою активністю хвороби і специфічними рентгенографічними змінами (Baskhaus M. et al., 2002; Taylor P.C. et al., 2004; Scheel A.K. et al., 2006; Naredo E. et al., 2007). Крім того, УЗД надає можливість виявлення субклінічного синовіту у тих хворих на РА, у яких за оцінкою індексу активності захворювання була визначена клінічна ремісія.

Декількома дослідниками була проведена спроба залучити УЗД як терапевтичний моніторинг (Naredo E. et al., 2007; Iagnocco A. et al., 2008). Ці дослідження включали проведення як локальних внутрішньосуглобових ін'єкцій, так і подальшу системну імуносупресивну терапію з використанням біологічних агентів. Результати зазначених досліджень варіювали, але продемонстрували потенційну можливість використання ультразвуку як корисної методики моніторингу хворих на РА. Його роль у визначенні певної терапевтичної тактики ведення хворих потребує подальшого вивчення.

Таким чином, діагностична роль УЗД у повсякденній ревматологічній практиці є добре встановленою, проте використання цієї методики перебуває у стані постійного удосконалення. Так, використання тримірної (3D) УЗД є

багатообіцяючою методикою для вирішення тих завдань, які не під силу традиційному УЗД. Остання розробка в УЗД – одночасне комбіноване проведення УЗД та КТ або МРТ, яка називається «нашаровані знімки» (Fusion Imaging), значно покращує діагностичну точність за рахунок візуалізації структур з врахуванням індивідуальних характеристик кожної моделі (Ciminno M.A., Grassi W., 2008).

Таким чином, підсумовуючи цінність окремих методик візуалізації змін у суглобах, треба відмітити, що традиційна рентгенографія – широко розповсюджений інструментальний метод діагностики РА – здатна надавати лише непрямую інформацію про запалення синовіальної оболонки і є нечутливою для визначення ранніх кістково-деструктивних змін у суглобах. Донедавна відсутність ефективного

лікування, яке було б здатне попередити розвиток ерозивних змін у суглобах хворих на РА, обмежувала потребу у виявленні найбільш чутливого методу візуалізації. Ця ситуація радикально змінилася після запровадження в терапію хворих на РА нових лікарських засобів – біологічних агентів, що визначило нову вимогу до методів візуалізації – виявлення контингенту хворих на РА з найбільш агресивним перебігом патологічного процесу на ранніх стадіях захворювання. Наразі цій вимозі відповідають лише МРТ й УЗД суглобового апарату. Серед найбільш типових змін, які виявляються у хворих на ранній стадії РА, слід відмітити синовіт, теносиновіт, кісткові ерозії, набряк кісткового мозку та бурсит. Особливості кожної з цих патологій, які виявляються за даними МРТ та УЗД, наведені у таблиці 3.

Отже, МРТ та УЗД відкрили нові горизонти у візуалізації ранніх уражень структур суглобового апарату у хворих на РА, надали можливість оцінки та вимірювання синовіального запалення та покращили терапевтичну тактику ведення цієї категорії хворих.

Відповідно до наведених фактів на сьогодні удосконалення діагностики ранньої стадії РА є надзвичайно актуальним. Уже встановлено, що РА варто розглядати як ургентне захворювання, при якому своєчасно встановлений діагноз та раннє призначення адекватної терапії суттєво покращують перебіг захворювання та забезпечують тривалу клінічну ремісію, а отже, є критичним моментом, що вирішує подальшу долю пацієнта.

37

**ДОНА**

Действующее вещество — оригинальный глюкозамина сульфат

Улучшает качество жизни людей с остеоартритом

Уменьшает затраты на лечение

Применяется при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации, остеохондрозе

Снижает риск эндопротезирования, и предупреждает развитие инвалидности

В форме порошков для приема внутрь

Уменьшает суставную боль

Тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах

Широко используется в ревматологической, травматологической, неврологической и спортивной практике

Обладает противовоспалительным действием

В форме раствора для внутримышечного введения

02660, Киев, ул. Магнитогорская, д. 1, офис 308, тел.: +380-44-239-14-73 | <http://dona.rotta.ru/>

Отпускается по рецепту врача. | Регистрационные удостоверения №ЛС-002635 от 29.12.2006 г. и №ЛС-002635 от 29.12.2006 г.