

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Антицитруліновані антитіла в ревматології — вчора, сьогодні, завтра

Ревматоїдний артрит (РА) відноситься до захворювань, які зумовлюють ранню втрату працездатності та зниження тривалості життя. Перспективи покращення прогнозу у хворих на РА безпосередньо пов'язані із вчасним початком адекватної базисної терапії на ранньому, деструктивному етапі захворювання, мінімальна тривалість якого становить близько 3 міс. Відомо, що впродовж перших п'яти років хвороби більше ніж 40% пацієнтів стають інвалідами. Крім того, багато авторів вказують на те, що РА знижує тривалість життя в середньому на 10 років. Збільшення смертності зумовлене зростанням частоти супутніх захворювань (інфекції, ураження серцево-судинної системи і нирок, остеопоротичні переломи тощо), розвиток яких патогенетично пов'язаний з погано чи недостатньо контрольованим ревматоїдним запаленням і дефектами імунітету.

Є дані про те, що імунопатологічний процес, який субклінічно перебігає, розвивається задовго до появи очевидних (клінічно окреслених) ознак хвороби. Дійсно, за даними біопсії синовіальної оболонки суглобів ознаки синовіту виявляють уже на початку захворювання навіть у клінічно неуразжених суглобах. У 2/3 пацієнтів структурні зміни (ерозії) суглобів виявляють упродовж перших двох років з моменту дебюту РА. Уже на початку захворювання внесок структурних пошкоджень у показник «втрата працездатності» є надзвичайно значущим (близько 25%) і в подальшому неухильно зростає. Доведено, що попередження структурних пошкоджень на ранніх стадіях недуги сприяє збереженню функціональної активності пацієнтів у довготривалій перспективі. Однак проміжок часу, упродовж якого надактивна протизапальна терапія здатна дією загальмувати ураження суглобів, вельми короткий і та іноді становить усього декілька місяців від початку захворювання. Ці положення свідчать про те, що РА постає яскравим прикладом захворювань, при яких віддалений прогноз багато в чому залежить від того, наскільки рано вдається поставити правильний діагноз і розпочати активну фармакотерапію. Стосовно цього РА певною мірою подібний до інших хронічних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія і цукровий діабет. Однак між цими захворюваннями є суттєві відмінності. Якщо рання діагностика артеріальної гіпертензії та цукрового діабету здебільшого не викликає труднощів, оскільки ґрунтується на оцінці добре відомих клінічних проявів і використанні доступних (навіть рутинних) інструментальних і лабораторних методів, то діагностика РА під час дебюту захворювання є більш складним завданням.

Відомо, що оцінка лабораторних показників запалення — ШОЕ, СРБ, диспротеїнемія — має другорядне значення в діагностичному процесі, і відсутність цих змін не має перешкоджати встановленню раннього діагнозу РА. У перші місяці захворювання ці параметри не менше ніж у 50% пацієнтів можуть не виходити за межі нормальних значень. Набагато більше значення має виявлення у крові ревматоїдного фактора (РФ-IgM) в діагностичних титрах.

Саме РФ був першим різновидом аутоантитіл, виявлених при РА, які відкрив Е. Waaler 1940 року. Основною мішенню РФ є епітоп Ga, розташований у Сγ2-Сγ3-ділянці важкого ланцюга молекули IgG. До РФ належать антитіла проти IgG, представлені основними класами імунoglobулінів

IgG, IgM й IgA. Хоча РФ може бути представлений будь-яким класом імунoglobулінів, турбідиметричний і аглютинаційний тести переважно виявляють РФ-IgM. Точно визначити клас імунoglobулінів можна за допомогою методу імунферментного аналізу. 1987 року РФ включили до класифікаційних критеріїв РА.

При класичному РА можна виявити РФ-IgM у 70-80% пацієнтів, що дає змогу класифікувати РА на серопозитивні й серонегативні варіанти. Відомо також, що пацієнти, позитивні за РФ-IgM, мають гірший прогноз перебігу захворювання. Натомість відомі випадки сероконверсії із серонегативного у серопозитивний варіант. Однак у фенотипу РФ-IgM є два істотних обмеження. По-перше, часте виявлення цього фактора поза зв'язком з РА зумовлює низьку специфічність цього тесту. Необхідно враховувати, що РФ-IgM виявляють приблизно у 5% здорових пацієнтів, у 5-25% осіб похилого віку, а також у багатьох пацієнтів із хронічними ревматичними захворюваннями: класичний РФ-IgM виявляють у 30-35% хворих із системним червоним вовчаком і системною склеродермією, у 20% пацієнтів з дерматоміозитом, вузликовим поліартеріїтом й анкілозуючим спондилоартритом, у 10-15% хворих із псоріатичним артритом і хворобою Рейтера. Досить часто РФ-IgM виявляють при хронічному вірусному гепатиті, туберкульозі, сифілісі, саркоїдозі, ендокардиті, пухлинному процесі тощо. По-друге, РФ-IgM-фенотип не стабільний, частота його виявлення суттєво залежить від тривалості захворювання: у перші 6 міс тільки у 15-43% пацієнтів з РА ідентифікують цей фактор, надалі можлива сероконверсія у 20-35% пацієнтів. Під впливом лікування можлива й зворотна трансформація у серонегативний варіант захворювання. Недостатня чутливість і специфічність РФ-IgM для ранньої діагностики РА спонукала до пошуку нових більш ефективних маркерів захворювання. Саме це вважають пріоритетним напрямом прикладної молекулярної генетики й імунології у ревматології. Тому в останні роки виділено низку аутоантитіл, які тісно корелюють з РА: антикератинові антитіла, антиперинуклеарний фактор, антитіла до РА-33-антигена, антицитруліновані антитіла тощо.

1964 року R.L. Nienhuis та E. Mandema описали антиперинуклеарний фактор (АПФ). Цей антиген представлений у кератогліалінових гранулах, які оточують ядро клітин слизової оболонки порожнини рота людини. 1979 року В. Young і співавт. виявили в сироватці хворих на РА антикератинові антитіла

(АКА), які визначали за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції у клітинах стравоходу шурів. Пізніше G.A. Schellekens і співавт., а також E. Gilbal-Neuhausер і співавт., використовуючи метод імуноблотингу на клітинних епідермісу людини, незалежно один від одного встановили, що й АПФ, й АКА специфічно зв'язує філагрин, у якому головною антигенною детермінантою для цих антитіл є цитрулін. Серед аутоантитіл, які виявляють при РА, досить специфічними є антифілагринові аутоантитіла (АФА), які поступово стали визнаним лабораторним тестом для його діагностики.

Антигеном цих антитіл є білок філагрин, який бере участь в агрегації



І.Ю. Головач

однією з найбільш важливих подій у ревматології останнього часу в галузі серологічної діагностики. Цитрулін не відноситься до стандартних амінокислот, які вбудовуються в білки під час їх синтезу, він утворюється в результаті послідовної модифікації аргініну. Цитрулінування відбувається під час природних фізіологічних і патологічних процесів і відіграє роль у процесах диференціації й апоптозу.

Сьогодні до цитрулінумісних білків відносять АПФ, АКА, АФА, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), антитіла до Sa-антигена/цитрулінованого віментину (АЦВ) й антитіла до цитрулінованого фібриногену (АЦФ) (рис. 1.).

| | | |
|--|---|-----------------------------------|
| АПФ зв'язується з перинуклеарними гранулами у клітинах слизової оболонки порожнини рота людини | } | Розпізнає цитрулінований філагрин |
| АКА зв'язується з кератинізованими епітеліальними клітинами стравоходу шурів | | |
| Анти-Sa зв'язується із плацентарною тканиною і панусом при РА | } | Розпізнає цитрулінований віментин |

Рис. 1. Характеристика антицитрулінованих антитіл

цитокератинових філаментів у клітинах ороговілого епітелію, точніше його попередника профілагрину, який синтезується як фосфорильований поліпептид, що містить до 10 філагринових повторів. Білок зберігається у гранулах і піддається деімунованню й обмеженому протеолізу при утворенні цитокератинового скелета епітеліоцита.

Однак у клінічній практиці визначення АФА не отримало значного поширення. Непопулярність цих тестів у практичних лабораторіях зумовлена їх низькою чутливістю, а також використанням реакції непрямой імунофлуоресценції, доступної обмеженій кількості лабораторій. Частота виявлення АКА в сироватці крові хворих на РА, за даними різних авторів, становить близько 45% при серопозитивному і 30% при серонегативному варіантах РА, при специфічності близько 90%.

Було встановлено, що антикератинові антитіла розпізнають тільки цитруліновані форми білка філагрину, який входить до складу кератину. У числі можливих індукторів утворення антитіл до цитрулінованих пептидів у механізмі розвитку РА розглядають цитрулінований пептид, який у великій кількості нагромаджується у запаленій синовіальній оболонці. Оскільки у хворих на РА було виявлено декілька аутоантитіл, спрямованих проти білків, які містять цитрулін, реакція цитрулінування привернула увагу ревматологів.

Відкриття властивих РА аутоантителів, які містять цитрулін, стало

У багатьох білках синовіальної рідини виявляють аргінінові залишки, тому цитруліновані пептиди мають посттрансляційно модифіковані залишки аргініну. Цитрулінування — процес, під час якого формуються цитрулінумісні білки. Ці реакції відбуваються за участі ферменту пептидиларгініндеімінази (PAD). Вони супроводжують передусім процеси апоптозу і запалення. Сьогодні відомо чотири типи цього ферменту: PAD1 і PAD3 виявлено переважно в епідермісі та волосяних фолікулах, PAD2 — у клітинах м'язової, мозкової та гемопоетичної тканин, а PAD4 — у макрофагах і моноцитах. Останні два ізотипи є найвірогіднішими кандидатами для активації цитрулінування синовіальних білків при РА. У фізіологічних умовах PAD2 і PAD4 неактивні. Цитрулінування синовіальних білків — активний процес, який виникає під час запалення. Для активації процесів цитрулінування необхідне значне підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, яке також відзначають при апоптозі. Фізіологічна роль цитрулінування, найбільш ймовірно, полягає у виконанні важливої ролі щодо підготовки внутрішньоклітинних білків до деградації під час апоптозу, а також у регуляції транскрипції внаслідок цитрулінування гістонів. У дослідженні С. Masson-Bessiere та співавт. продемонстровано, що у запальній синовіальній тканині цитрулінові білки представлені віментином, α- і β-ланцюгами

Продовження на стор. 78.

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Антицитруліновані антитіла в ревматології — вчора, сьогодні, завтра

Продовження. Початок на стор. 77.

фібрину. Суть цитрулінування зводиться до втрати позитивного заряду на аргініні, що приводить до змін у третинній структурі білка. На підставі цих даних було розроблено доступний для клінічної практики метод імуноферментного визначення антитіл до білків, які містять цитрулін, — похідних філагрину, у якому як антигенна субстанція використовується синтетичний ЦЦП (ССР).

Можливий механізм участі АЦЦП у патогенезі РА схематично представлено на рисунку 2. Сьогодні існування такого патофізіологічного зв'язку не викликає сумнівів. Зв'язок між РА, специфічними антитілами до ЦЦП (анти-ЦЦП) і ревматоїдасоційованими генетичними факторами представлено на рисунку 3. Під впливом зовнішніх факторів можливий поліморфізм PAD-генів, що призводить до накопичення PAD4 і збільшення цитрулінування білків. За наявності HLA-DR4 відбувається активне зв'язування і презентація цитрулінованих пептидів. Надмірна продукція цитокінів асоціюється з підвищенням синтезу

анти-ЦЦП-антитіл. Їх зв'язування з Fc γ -рецепторами на макрофагах зумовлює продукцію прозапальних цитокінів, властивих РА.

Згідно з результатами одного з останніх досліджень специфічність АЦЦП при діагностиці РА на ранніх стадіях становить 86%, комбінації АЦЦП+ШОЕ — 95%, АЦЦП+РФ-IgM — 91%, АЦЦП+СРБ — 97%, АЦЦП+поліартрикулярний біль — 95%, АЦЦП+ранкова скутість — 99%. При цьому на момент дослідження тільки 27% пацієнтів відповідали діагностичним критеріям ACR, 1987. Установлено, що наявність цих антитіл передвіщає розвиток РА у здорових на момент обстеження осіб і прогресію недиференційованого артриту.

Цікавими також є дані про різну патогенетичну і прогностичну роль IgG-, IgA- й IgM-ізотипів АЦЦП при РА. Так, G. Lakos і співавт., порівнявши ефективність, чутливість і специфічність визначення кожного з ізотипів, продемонстрували переваги визначення IgG-АЦЦП2, у тому числі для діагностики раннього РА. Варто відмітити, що одночасне визначення двох або трьох ізотипів призвело

до підвищення діагностичної специфічності щодо РА до 99,2%. За даними інших дослідників, IgM-АЦЦП2 може відображати активність аутоімунного процесу. Більше того, серед пацієнтів з одночасно підвищеними рівнями IgA-, IgM- й IgG-ізотипів АЦЦП через 7 років спостереження кількість осіб з високим рівнем IgA-АЦЦП значно зменшилася, тоді як кількість хворих з високими значеннями IgM-АЦЦП залишилася незмінною, вказуючи на тривалу активацію В-клітинної імунної відповіді.

Під час багатьох досліджень було відзначено появу АЦЦП задовго до виявлення перших симптомів РА. Так, через рік після спостереження за пацієнтами з недиференційованим артритом достовірний РА розвинувся у 75% осіб, які були позитивними за АЦЦП, а ще через 3 роки — у 93%. За даними інших дослідників, при недиференційованому артриті тривалістю <9,5 міс АЦЦП1- й АЦЦП2-позитивними на початку спостереження були 23% пацієнтів. На момент постановки діагнозу РА ці антитіла виявляли у 51% (АЦЦП2) й у 46% (АЦЦП1) обстежених. Під час дослідження сироваток здорових осіб, у яких у подальшому розвинувся РА, чутливість АЦЦП2 за 9 років до появи перших клінічних проявів захворювання становила 4%, а за 1,5 року — 25% при незмінно високій специфічності (98%). Безсумнівною є роль АЦЦП2 як предикативного маркера РА: відношення ризиків (ВР) розвитку РА у здорових осіб становило 15,9, а у хворих на недиференційований артрит — 37,8. При порівнянні чутливості та специфічності АЦЦП2 і shared epitore (SE) як предикторів розвитку РА вони становили 37 і 98% відповідно. При цьому АЦЦП2 володів більшою прогностичною значущістю (ВР=15,9) порівняно із SE (ВР=2,35) та IgA РФ (ВР=6,8).

Важливо підкреслити, що АЦЦП не тільки виявляють на ранніх стадіях РА, а й відмічають у хворих на РА зі швидким прогресуванням. Результати метааналізу літературних джерел демонструють, що АЦЦП дають змогу передбачити розвиток деструкції приблизно у 80% пацієнтів з РА і в поєднанні з РФ представляють важливий інструмент для раннього розпізнавання і відокремлення пацієнтів з несприятливим прогнозом захворювання вже на етапі встановлення діагнозу. У пацієнтів з високим рівнем АЦЦП, СРБ і РФ-IgM активність захворювання і кількість ерозій за даними МРТ у суглобах кистей були вірогідно більшими. Комбіноване визначення АЦЦП і РФ-IgM є оптимальним для прогнозування характеру перебігу РА у групі пацієнтів з раннім недиференційованим синовітом.

Вважають, що в основі високої специфічності АЦЦП для РА лежить функціональний зв'язок між властивим для цього захворювання гаплотипом HLA (зокрема, HLA-DR4) і продукцією антитіл до цитрулінованих білків. Комбінацію генетичного статусу і позитивності за антигенами до цитрулінованих білків у конкретної особи вважають фактором високого ризику розвитку РА.

Виявлення РФ й АЦЦП у сироватці пацієнтів за декілька років до появи перших симптомів РА свідчить про

змінені імунологічний статус таких осіб. Ймовірно, генетична схильність (наприклад, алелі системи HLA) і тригери (наприклад, тривале куріння) здатні викликати імунопатологічні зрушення в організмі людини, таким чином детермінуючи розвиток РА. Алелі HLA-DRB1*01 *0401, *0404, *0405, *0408, *10 і *1402 кодують схожу за будовою амінокислотну послідовність молекули Drb1 у позиції 67-74, яка отримала назву shared epitore (загальний, схожий епітоп), й асоційовані з РА майже в усіх популяціях й етнічних групах.

Сьогодні активно обговорюється роль АЦЦП як предиктора розвитку більш виразного ступеня суглобової деструкції й більш тяжкої клінічної картини захворювання. При цьому доведено, що його прогностична цінність значно зростає при одночасному визначенні з SE HLA-DRB1*0101, 0104, 0404. За даними І.О. Гусевої і співавт. (2009), наявність HLA-DRB1*04 й АЦЦП у пацієнтів з РА постає прогностичним фактором прогресуючої деструкції суглобів. Нагромаджені дані послужили підґрунтям для гіпотези, що антитіла до цитрулінованих білків можуть відігравати важливу роль в етіології/патогенезі ревматоїдного процесу. Можливі аргументи на користь патогенетичної ролі цих антитіл охоплюють асоціацію цитрулінування з апоптозом клітин, появу АЦЦП задовго до появи перших клінічних симптомів РА, високу специфічність для РА і вірогідний генетичний фактор, який призводить до підвищеного цитрулінування, що асоціюється з РА.

Наявність АЦЦП на момент встановлення діагнозу свідчить про більш агресивний перебіг недуги і більш виразне рентгенологічне прогресування, незважаючи на лікування. Нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди і більшість базисних хворобомодифікуючих препаратів не впливають на рівень АЦЦП. Ймовірно, позитивні за АЦЦП пацієнти формують окрему клінічну і патофізіологічну групу, яка вимагає абсолютно нових підходів до терапії. Водночас, за даними декількох досліджень, лікування інфліксимабом й етанерцептом — препаратами, які вибірково блокують біологічні ефекти фактора некрозу пухлин α (ФНП α), призводить до зниження рівня АЦЦП, що асоціюється зі зниженням активності ревматоїдного процесу. Однак в іншому дослідженні подібна дія інгібіторів ФНП α не підтверджена. Ще в одному нещодавньому дослідженні відзначено незначну позитивну динаміку АЦЦП під впливом 48-тижневого курсу лікування інфліксимабом, при цьому позитивна динаміка РФ-IgM була більш вираженою. Різну відповідь у разі лікування адалімумабом відмітили й інші дослідники, підкресливши, що динаміка зниження РФ-IgM при 28-тижневому застосуванні адалімумабу асоціюється зі зниженням активності процесу, ШОЕ і СРБ, однак змін АЦЦП не встановлено. Дослідники роблять висновок, що РФ-IgM є маркером активності запального процесу, а АЦЦП — якісно стабільною ознакою ревматоїдного процесу.

Таким чином, під час обговорення ролі цитрулінованих білків у ревматології підкреслюється їх важлива роль у



Рис. 2. Гіпотетична роль цитрулінування в патогенезі РА

ACPA — антитіла до цитрулінованих білків; PAD — пептидил-аргінін дезімінзаза

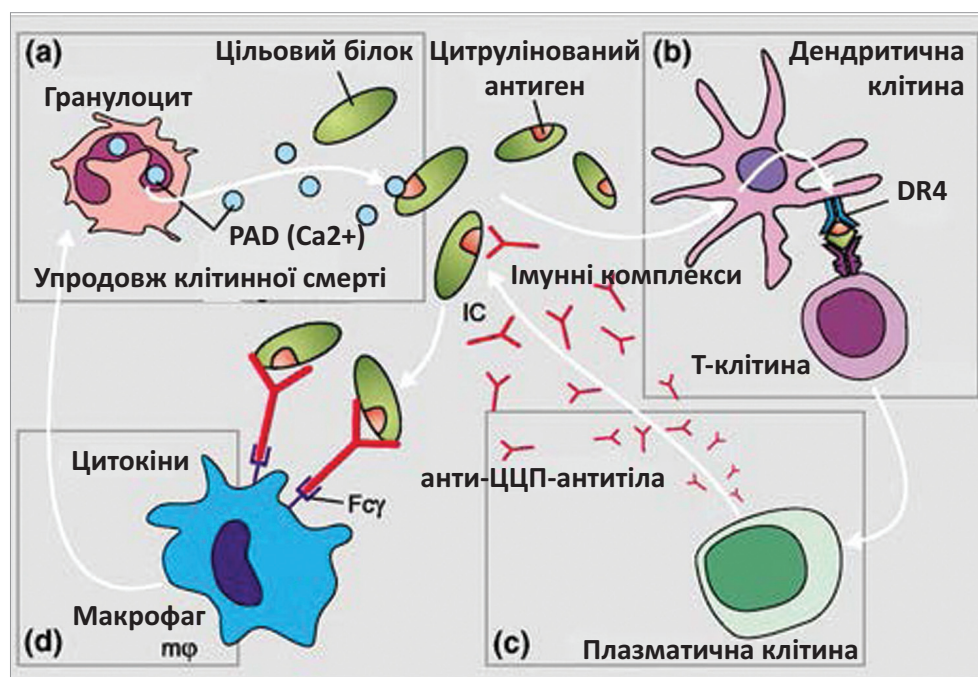


Рис. 3. Зв'язок між РА, специфічними антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) та ревматоїд-асоційованими генетичними факторами (адаптовано за E.R. Vossenaar et al.)

діагностичному процесі – визначення титру АЦЦП вкрай дієве при ранній діагностиці РА, також його можна використовувати для планування тактики лікування, оскільки АЦЦП-позитивним пацієнтам властивий більш агресивний перебіг зі швидким ерозивним суглобовим пошкодженням. Однак для контролю за ефективністю лікування цей тест не придатний, оскільки на тлі застосування більшості симптоматичних, базисних і біологічних препаратів не відбувається достовірного зниження рівня антитіл.

До цитрулінованих антигенів синовіальних тканин відносять також цитрулінований віментин, який є білком цитоскелета різних типів клітин, таких як клітини мезенхіми й ендотелію, фібробласти, хондроцити й остецити. Його використовують як маркер пухлин м'яких тканин. З 1994 року віментин (раніше відомий як Са-антиген) згадується у контексті РА. Цитрулінований віментин синтезується ендоплазматичним ретикулоном і комплексом Гольджі макрофагів під впливом прозапальних і протизапальних цитокінів у відповідь на запалення у хрящовій тканині суглобів і спостерігається у синовіальній тканині пацієнтів з РА. Позитивно заряджена термінальна послідовність дає змогу віментину прямо зв'язуватися з фосфоліпідами мембрани ендоплазматичного ретикулому, а структура С-кінцевої послідовності допомагає здійснювати транспорт з ендоплазматичного ретикулому безпосередньо до комплексу Гольджі. Цитрулінування віментину, яке відбувається у процесі апоптозу клітин епітелію і синовіальної оболонки, супроводжується модифікацією власних білків організму у вигляді виявлення прихованих або формування нових епітопів, що призводить до зриву імунологічної толерантності й синтезу активованими В-клітинами аутоантитіл до нього.

Сьогодні відомо п'ять білків, які підпадають під цитрулінування при патологічних процесах в організмі. Серед них тільки віментин найбільшою мірою представлений у синовіальній оболонці й синовіальній рідині. Його цитрулінування відображає ступінь апоптозу макрофагів. Тому визначення саме цитрулінованого віментину (АМЦВ або anti-MCV) є більш достовірним (до 98%) і специфічним тестом для РА.

На відміну від синтетичного білка ЦЦП віментин є природним білком людини з розшифрованою структурою, виявленим у синовіальній тканині при РА. Тоді як ЦЦП має тільки один або два можливих для детекції епітопи, віментин має до 45 можливих доменів, здатних цитрулінуватися. Саме така значна кількість імунодомінантних епітопів забезпечує краще зв'язування аутоантитіл і більшу чутливість тест-системи.

Цитрулінований віментин виступає як артритогенний пептид, який з високою силою спорідненості вбудовується у зв'язуючі антигени комірки молекули HLA, переважно HLA-DRB1*04, який локалізований на поверхні макрофагів, активованих Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, епітеліальних і ендотеліальних клітин, активованих γ -інтерфероном. За даними L. Innala et al. (2008), високий рівень АЦЦП1, АЦЦП2, АЦЦП3 й

АМЦВ, а також носійство гена HLA-DRB1*04 асоціювалися з високою активністю РА, швидко прогресуючим перебігом захворювання в наступні 24 міс, виразними деструктивними рентгенологічними змінами у 210 пацієнтів з РА.

Тест-системи для виявлення АМЦВ з'явилися на ринку 2004 року, виробниками була заявлена 85% чутливість, що трохи перевершує чутливість виявлення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду. Подальші дослідження різних груп ревматичних хворих з використанням АМЦВ виявили, що ці антитіла зустрічаються у 15–25% хворих із системними захворюваннями, відзначаються у 5–10% хворих на псоріатичний артрит, можуть бути у 20% літніх осіб без ознак РА. Таким чином, реальна специфічність під час дослідження змішаних популяцій для АМЦВ становить не більше ніж 85–90%.

Компанія ORGENTEC (Німеччина) розробила тест-систему для визначення антитіл до цитрулінованого білка віментину (Anti-MCV ORG 548). Цитрулінування віментину ферментом PAD призводить до зміни структури білка і зростання можливих епітопів-мішеней аутоантитіл, пов'язаних з РА. Набір ORGENTEC Anti-MCV ELISA дає змогу визначати антитіла виключно до цитрулінованого віментину, завдяки чому досягається максимальна чутливість у діагностиці РА. ORGENTEC обрала з багатьох модифікованих цитрулінованих форм віментину саме ті, на які пацієнти з РА дають максимально виражену відповідь продукцією антитіл. Для однієї із цих модифікованих цитрулінованих ізоформ було доведено, що вона специфічна лише для РА.

Підвищений титр антитіл проти цитрулінованого віментину є специфічним для РА. У зв'язку із цим в останні роки з'явилася велика кількість робіт з порівняння специфічності й чутливості відомих маркерів РА – АЦЦП, РФ-IgM і мало вивченого АМЦВ. Результати досліджень узагальнено в таблиці 1.

На думку авторів, різниця в оцінках специфічності й чутливості може залежати від підбору хворих на РА, а також від обраного рівня позитивності.

Різниця у виявленні специфічності АЦЦП й АМЦВ в одних і тих самих пацієнтів з РА вказує на серологічну гетерогенність захворювання, а також різну патогенетичну участь цих молекул у розвитку і прогресуванні РА. Випадки виявлення АЦЦП й АМЦВ не завжди збігаються, а це означає, що у пацієнтів, негативних за АЦЦП, може бути позитивним тест на АМЦВ і навпаки. Різні цитруліновані білки можуть залучатися до різних патофізіологічних процесів при РА і тому можуть бути корисними для прогнозування перебігу і стратифікації РА на підгрупи. Оскільки всі ревматологи налаштовані на якомога раннє виявлення РА, то застосування додаткових тестів (наприклад, анти-MCV) є вкрай актуальним і доцільним, особливо у серонегативних пацієнтів за РФ й АЦЦП. Визначення АМЦВ у таких пацієнтів дасть змогу встановити високий ризик рентгенологічного прогресування. Водночас збільшувати кількість лабораторних аналізів у пацієнтів з установленим високим титром РФ-IgM й АЦЦП не має сенсу, оскільки це тільки

Таблиця 1. Специфічність і чутливість АЦЦП й АМЦВ у хворих на РА

| Дослідники, рік | Специфічність АЦЦП, % | Чутливість АЦЦП, % | Специфічність АМЦВ, % | Чутливість АМЦВ, % |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| H. Bang et al., 2007 | 96 | 72 | 98 | 82 |
| L. Mathsson et al., 2008 | 96 | - | 95 | - |
| E. Wagner et al., 2009 | 97,6 | 69,4 | 81,3 | 71,5 |
| R. Sghiri et al., 2008 | 96,1 | 72,4 | 79 | 74,1 |
| C. Dejaco et al., 2006 | АЦЦП2 – 98,7 | АЦЦП2 – 70,1 | 90,8 | 69,5 |
| J. Ursum et al., 2008 | 92,1 | АЦЦП2 – 55,3 | 92,3 | 59,3 |
| L. Soos et al., 2007 | АЦЦП2 – 98,3 | 66,4 | 91,5 | 75,6 |
| N. Mutlu et al., 2009 | АЦЦП2 – 98,8 АЦЦП3 – 91,6 | АЦЦП2 – 60,2 АЦЦП3 – 49,8 | 91,6 | 67,8 |
| P. Nicaise et al., 2008 | 94,2 | - | 90,9 | - |

Таблиця 2. Діагностичні і прогностичні можливості визначення цитрулінованих антитіл

| | РФ-IgM | Anti-CCP | Anti-MCV |
|---|---------------|----------|----------|
| Чутливість, % | 60 | 70-78 | 92 |
| Асоціація з позасуглобовою маніфестацією | + | + | + |
| Кореляція зі швидким рентгенологічним прогресуванням, ерозивним ураженням | + | + | + |
| Кореляція з активністю хвороби | Тільки РФ-IgA | - | + |
| Кореляція з відповіддю на лікування | Тільки РФ-IgM | - | + |
| Кореляція з кардіоваскулярними симптомами | - | - | + |

збільшити вартість обстеження, однак додаткової інформації щодо прогнозування перебігу РА не надасть.

Визначення АМЦВ може виявитися корисним під час оцінки ефективності лікування. Моноцити і їх тканинні форми – макрофаги – є антигенпрезентуючими клітинами і продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ФНП α . ІЛ-1 викликає проліферацію незрілих Т-лімфоцитів, дозрівання Т-лімфоцитів, які несуть рецептори, які розпізнають антиген, стимулюють вироблення Т-лімфоцитами ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-7. ІЛ-4, у свою чергу, викликає проліферацію незрілих Т-лімфоцитів і їх диференціювання на Т-хелпери 2 типу, які викликають проліферацію В-лімфоцитів і вироблення аутоантитіл плазматичними клітинами, зокрема до модифікованого цитрулінованого віментину. З урахуванням патогенезу утворення АМЦВ цей маркер можна використовувати для контролю ефективності лікування препаратами, спрямованими проти активованих Т-лімфоцитів і продукованих ними цитокінів. Так, під час дослідження P.R. Nicaise et al. (2008) у 23 пацієнтів з РА концентрацію АЦЦП й АМЦВ визначали через 6, 12, 18, 24 міс від початку терапії інфліксимабом. Було досягнуто зниження рівня АМЦВ через 18 і 24 міс від початку терапії інфліксимабом, водночас зниження рівня АЦЦП виявили тільки через 24 міс лікування.

Під час дослідження L. Mathsson (2008) виявлено достовірний кореляційний зв'язок між модифікованим цитрулінованим віментином і клініко-лабораторними показниками активності запального процесу у хворих на РА, а також ослаблення зв'язку паралельно зі зниженням клініко-лабораторних показників активності у разі проведення адекватної терапії. Водночас подібного взаємозв'язку і динаміки з боку циклічних цитрулінованих пептидів не відзначали. На думку авторів, це зумовлено більш високою специфічністю і чутливістю цитрулінованого віментину.

Anti-MCV доведено корелює з ерозивним перебігом РА, тяжким пошкодженням суглобів, позасуглобовими проявами, а також раннім ураженням серцево-судинної системи. Цікавим також є той факт, що АМЦВ корелює з активністю захворювання і стратифікацією ризику кардіоваскулярних ускладнень. Основні діагностичні можливості головних маркерів РА підсумовано в таблиці 2.

Незважаючи на значні досягнення у ревматології на зламі тисячоліть, проблема ранньої діагностики РА залишається надзвичайно актуальною, адже призначення базисної терапії на якомога ранньому етапі розвитку РА є запорукою успішного його лікування: уникнення деструкції хряща, анкілозів і ранніх деформацій у суглобах. Перспективним є широке впровадження в практичну медицину таких серологічних маркерів РА, як АЦЦП й АМЦВ, що дасть можливість верифікувати це захворювання на ранніх стадіях з високим ступенем точності.

Узагальнюючі представлені дані, можна стверджувати, що АЦЦП й АМЦВ постають важливими лабораторними показниками в діагностиці РА, які ні в чому не поступаються, а, на думку багатьох авторів, перевищують РФ-IgM за специфічністю і чутливістю. У зв'язку з тим, що специфічність комбінації цих аутоантитіл наближається до 100%, їх одночасне визначення є особливо корисним у пацієнтів з недиференційованими артритами. АЦЦП й АМЦВ корелюють з активністю РА, постають прогностичними факторами швидкого прогресування і допомагають в оцінці прогнозу захворювання на ранніх стадіях. Сучасні дані щодо порівняльної специфічності АЦЦП й АМЦВ неоднозначні й суперечливі, що зумовлює необхідність подальшого їх вивчення. Родина цитрулінованих пептидів буде тільки розширюватися, тому зростає необхідність розробки нових діагностичних стратегій після ретельної оцінки характеристик і кореляцій наявних аналізів.

Список літератури знаходиться в редакції. 