

УДК 616.72-002.77-07-08

https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/16

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ И ЗНАЧЕНИЯ АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

©*Эшбаева Ч. А.*, ORCID: 0000-0002-6557-8597, Ошская межобластная объединенная клиническая больница, г. Ош, Кыргызстан, chinara\_abbott@mail.ru

©*Мамасаидов А. Т.*, ORCID: 0000-0003-4189-4381, д-р мед. наук, Ошская межобластная объединенная клиническая больница, г. Ош, Кыргызстан, oshksma@yandex.ru

©*Сакибаев К. Ш.*, ORCID: 0000-0001-9694-2868, канд. мед. наук, Ошская межобластная объединенная клиническая больница, г. Ош, Кыргызстан, kssh\_78@list.ru

©*Иметова Ж. Б.*, ORCID: 0000-0002-8307-8203, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, jazgul80@mail.ru

©*Абдуллаева Ж. Д.*, ORCID: 0000-0001-5777-4478, SPIN-код:1815-7416, канд. хим. наук, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, jypar.science@oshsu.kg

## STUDY THE ROLE AND VALUE OF ANTIBODIES TO CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

©*Eshbaeva Ch.*, ORCID: 0000-0002-6557-8597, Osh Interregional Joint Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan, chinara\_abbott@mail.ru

©*Mamasaidov A.*, ORCID: 0000-0003-4189-4381, Dr. habil., Osh Interregional Joint Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan, oshksma@yandex.ru

©*Sakibaev K.*, ORCID: 0000-0001-9694-2868, M.D., Osh Interregional Joint Clinical Hospital, Osh, Kyrgyzstan, kssh\_78@list.ru

©*Imetova Zh.*, ORCID: 0000-0002-8307-8203, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, jazgul80@mail.ru

©*Abdullaeva Zh.*, ORCID: 0000-0001-5777-4478, SPIN-code: 1815-7416, Ph.D., Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, jypar.science@oshsu.kg

*Аннотация. Актуальность:* прогноз течения раннего ревматоидного артрита (РА) остается нерешенной проблемой, что диктует необходимость выявления новых факторов, влияющих на активность и течение заболевания. *Цель исследования:* предполагается, что причиной иммунопатологических реакций при раннем РА является нарушение регуляции иммунного ответа, наступающее вследствие дисбаланса функции Т- и В-лимфоцитов, а именно иммунодефицит системы Т-лимфоцитов, что приводит к неконтролируемому синтезу иммуноглобулинов В-лимфоцитами, в частности, органо- и тканеспецифичных антител. *Методы исследования:* в статье проанализированы частота встречаемости, патогенетическое и клиническое значение антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) при раннем ревматоидном артрите (РА). *Результаты исследования:* в данной работе, у больных ранним РА доля выявления АЦЦП составила 68,8%, частота обнаружения АЦЦП была выше, чем ревматоидного фактора. *Выводы:* у обследованных больных ранним РА наличие АЦЦП не зависело от пола и возраста, но зависело от длительности болезни.

*Abstract. Research relevance:* prognosis of early rheumatoid arthritis (RA) course remains an unresolved problem, which dictates the need to identify new factors affecting the activity and course of the disease. *Research objectives:* it is assumed that the cause of immunopathological reactions in early RA is a dysregulation of the immune response resulting from an imbalance in

the function of T- and B-lymphocytes, namely, the immunodeficiency of the T-lymphocyte system, which leads to uncontrolled synthesis of immunoglobulins by B-lymphocytes, in particular, organo- and tissue-specific antibodies. *Research methods:* this article analyzes occurrence frequency, pathogenetic and clinical significance of antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) in early rheumatoid arthritis (RA). *Research results:* in this work, in patients with early RA, the detection rate of ACCP was 68.8%, the frequency of detection of ACCP was higher than that of rheumatoid factor. *Conclusions:* in the examined patients with early RA, the presence of ACCP did not depend on gender and age but depended on the duration of the disease.

*Ключевые слова:* ранний ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, АЦЦП.

*Keywords:* early rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, ACCP.

Ревматоидный артрит (РА) — одно из широко распространенных системных ревматических заболеваний, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием внесуставных проявлений [1].

Установлено, что ведущим звеном иммунопатогенеза при РА является поликлональная В-активация, проявляющаяся, в частности, в накоплении при этих заболеваниях циркулирующих иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов. Изучение пролиферативной функции периферических лимфоцитов занимает особое место в оценке В-активации, позволяющие установить, в частности, повышенную спонтанную пролиферативную и Ig-синтезирующую активность В-лимфоцитов [2, 3].

Несмотря на многочисленные подходы к терапии РА, это заболевание по-прежнему остается неблагоприятным в отношении ранней инвалидизации и отдаленного прогноза [4, 5]. При этом, существенном звеном борьбы с этой болезнью является его ранняя диагностика и раннее лечение, т.е. диагностика и лечение раннего РА [6, 7].

Прогноз течения раннего РА по-прежнему остается нерешенной проблемой, что диктует необходимость выявления новых факторов, влияющих на активность и течение заболевания.

В настоящее время приоритетным направлением прикладной молекулярной генетики и иммунологии в ревматологии является разработка и внедрение в клиническую практику чувствительных и специфичных лабораторных маркеров.

Одним из таких лабораторных маркеров является ревматоидный фактор РФ, который выявляется у 60–80% пациентов РА, чаще в стадии развернутой клинической картины. Но чувствительность этого маркера при раннем РА низкая и составляет около 40 %. Кроме того, РФ не является специфичным для РА маркером и может быть обнаружен при многих других аутоиммунных заболеваниях, в том числе при системной красной волчанке (СКВ) и анкилозирующем спондилите (АС), а также определяется у 5–7% здоровых людей.

Наиболее перспективными как в диагностическом, так и в прогностическом плане маркером раннего РА на сегодняшний день являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), представляющие собой гетерогенную группу IgG-аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филагтрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин.

Рядом авторов показана очень высокая специфичность антицитруллиновых антител при раннем РА по сравнению с РФ [6, 8, 9]. В других исследованиях обнаружение АЦЦП в сыворотке крови больных ранним РА за 1–2 года до появления первых симптомов [10, 11, 12]

корреляция с тяжестью, прогрессированием деструкции суставов и развитием системных проявлений [8, 9, 13].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости, патогенетическое и клиническое значение АЦЦП при раннем РА на основе клинико-иммунологических методов обследования.

#### *Материалы и методы исследования*

В этой работе было обследовано 48 больных ранним РА с анамнезом заболевания до 1 года, из них 35 (72,9%) женщин и 13 (27,1%) мужчин. Возраст больных при наблюдении колебался от 16 до 53 лет (средний возраст примерно 34,5 лет).

Исследованные больные ранним РА были разделены на подгруппы по продолжительности заболевания (до 3 мес, от 3 до 6 мес и от 6 до 12 мес), возраста (16–30 лет, 31–45 лет и 46–53 лет) и пола (35 или 72,9% женщин и 13 или 27,1%) мужчин.

Определение АЦЦП нами проводилось иммуноферментным анализом с использованием циклического цитруллинового пептида 2 поколения [12, 14]. За положительный результат принимали значения АЦЦП выше 5 Ед/мл. Определение ревматоидного фактора также проводили иммуноферментным методом и за положительный результат принимали значения ревматоидного фактора выше 8 Ед/мл.

#### *Результаты и обсуждение*

Сравнение частоты обнаружения АЦЦП и РФ у больных ранним РА представлены в Таблице 1.

Таблица 1

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЦЦП И РФ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РА

АЦЦП/РФ	Частота положительных результатов	
	абс	%
АЦЦП	33	68,8
РФ	20	41,7

Как видно из Таблицы 1, у 33 (68,8%) больных ранним РА обнаружены АЦЦП, а РФ – только у 20 (41,7%) больных. Т. е. АЦЦП при раннем РА выявлены значительно чаще, чем РФ.

Таблица 2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЦЦП ПРИ РАННЕМ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА БОЛЬНЫХ

Пол больных	Всего больных	Частота положительных результатов	
		абс.	%
Жен.	35	24	68,6
Муж.	13	9	69,2

Как видно из Таблицы 2 положительные результаты АЦЦП выявлены у 24 (68,6%) больных ранним РА женского пола и у 9 (69,2%) — мужского пола. Таким образом, частота встречаемости АЦЦП не зависел от пола больных ранним РА.

Как видно из Таблицы 3 частота встречаемости АЦЦП в возрасте от 16 до 30 лет составила 66,7%, в возрасте от 31 года до 45 лет составила 72,0% и 64,3% в возрастной

группе от 46 до 53 лет. Таким образом, встречаемость АЦЦП в трех возрастных группах было почти одинаково и данный феномен не зависел от возраста больных.

По данным Таблицы 4 видно, что АЦЦП у больных РА в группе до 3 месяцев обнаружен у 58,3%, в группе от 3 до 6 месяцев АЦЦП у 66,7% больных и у 83,3% больных РА длительностью болезни от 6 до 12 месяцев. Таким образом в группе больных с давностью заболевания от 6 до 12 месяцев наличие АЦЦП выше, чем в группе с давностью болезни от 3 до 6 месяцев и до 3 месяцев. Следовательно, наличие АЦЦП зависит от давности течения заболевания.

Таблица 3

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ АЦЦП ПРИ РАННЕМ РА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ

Больные в зависимости от возраста	Всего	Частота положительных результатов	
		абс.	%
16-30 лет	9	6	66,7
31-45 лет	25	18	72,0
46-53 года	14	9	64,3

Таблица 4

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЦЦП У БОЛЬНЫХ РАННИМ РА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ

Больные в зависимости от длительности болезни	Всего	Частота положительных результатов	
		абс.	%
до 3 мес.	12	7	58,3
от 3 до 6 мес.	24	16	66,7
от 6 до 12 мес.	12	10	83,3

*Выводы*

В результате проделанных анализов были установлены нижеследующие выводы:

–Встречаемость АЦЦП при раннем РА составила 68,8% и была значительно выше, чем обнаружение ревматоидного фактора.

–Наличие АЦЦП у больных ранним РА не зависело от пола и возраста и длительности болезни: чем выше давность заболевания, тем чаще было обнаружение АЦЦП.

–В группе больных с давностью заболевания от 6 до 12 месяцев наличие АЦЦП было выше, чем в группе с давностью болезни от 3 до 6 месяцев и до 3 месяцев.

*Список литературы:*

1. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Мамасаидов А. Т., Мамасаидова Г. М., Сакибаев К. Ш., Таджибаева Ф. Р., Таджибаев К. Т., Аширов К. Т., Ирисов А. П. Клиническое значение иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. ИИ Мечникова. 2006. Т. 7. №2. С. 106-109.

3. Мамасаидов А. Т., Сакибаев К. Ш. Эффективность длительной базисной терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите // Международный форум врачей общей

практики/семейных врачей. 2018. С. 35-36.

4. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Каратеев Д. Е., Лукина Г. В., Жилиев Е. В., Амирджанова В. Н., Чичасова Н. В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 2014 (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. №5. С. 477-494. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>

5. Кремлева О. В., Колотова Т. Б. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни // Научно-практическая ревматология. 2004. №2. С. 14-19.

6. Соколова В. В., Лапин С. В., Москалев А. В., Мазуров В. И. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9. №6. С. 635-642.

7. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевтический архив. 2004. Т. 76. №5. С. 5-7.

8. EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG. Anti-CCP ELISA (IgG). 2009 год (инструкция по определению АЦЦП).

9. Насонов Е. Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита // Русский Медицинский Журнал. 2002. Т. 10. №22. С. 1009-1012.

10. Тимофеев В. Т., Шостак Н. А., Логинова Т. К. Иммунологические аспекты диагностики ранней стадии ревматоидного артрита // Терапевтический архив. 2000. №5. С. 19-21.

11. Гусева И. А., Насонов Е. Л. Современные иммулогенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита // Вестник Российской академии медицинских наук. 2008. №6. С. 7-13.

12. Bukhari M., Lunt M., Harrison B. J., Scott D. G. I., Symmons D. P. M., Silman A. J. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort // Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2002. V. 46. №4. P. 906-912. <https://doi.org/10.1002/art.10167>

13. Мамасаидов А. Т., Кулчинова Г. А. Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах анкилозирующего спондилоартрита // Вестник КРСУ. 2011. Т. 11. №7. С. 89.

14. Насонов Е. Л., Мазуров В. И., Лапин СВ., Тотолян АА Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. СПб.: Человек, 2006. 128 с.

#### References:

1. Nasonov, E. L., & Nasonova, V. A. (2008). *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow. (in Russian).

2. Mamasaidov, A. T., Mamasaidova, G. M., Sakibaev, K. Sh., Tadzhibaeva, F. R., Tadzhibaev, K. T., Ashirov, K. T., ... & Irisov, A. P. (2006). *Klinicheskoe znachenie immunoglobulinsinteziruyushchei aktivnosti V-limfotsitov pri revmatoidnom artrite, sistemoi krasnoi volchanke i nespetsificheskom yazvennom kolite. Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. II Mechnikova*, 7(2), 106-109. (in Russian).

3. Mamasaidov, A. T., & Sakibaev, K. Sh. (2018). *Effektivnost' dlitel'noi bazisnoi terapii rituksimabom pri revmatoidnom artrite*. In *Mezhdunarodnyi forum vrachei obshchei praktiki/semeinykh vrachei* (pp. 35-36). (in Russian).

4. Nasonov, E. L., Mazurov, V. I., Karateev, D. E., Lukina, G. V., Zhilyaev, E. V.,

Amirdzhanova, V. N., ... & Chichasova, N. V. (2014). Proekt rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Assotsiatsiya revmatologov Rossii"—2014 (chast' 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 52(5), 477-494. (in Russian).

5. Kremleva, O. V., & Kolotova, T. B. (2004). Rheumatoid arthritis: influence of the disease on quality of life social aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, (2), 14-19. (in Russian).

6. Sokolova, V. V., Lapin, S. V., Moskalev, A. V., & Mazurov, V. I. (2007). Clinical and immunological parameters in early rheumatoid arthritis. *Meditinskaya immunologiya*, 9(6), 635-642. (in Russian).

7. Nasonov, E. L. (2004). Revmatoidnyi artrit kak obshchemeditsinskaya problema. *Terapevticheskii arkhiv*, 76(5), 5-7. (in Russian).

8. EUROIMMUN Medizniche Labordiagnostika AG. Anti-CCP ELISA (IgG). (2009). (instruction on the definition of ADCP).

9. Nasonov, E. L. (2002). Pochemu neobkhodima rannaya diagnostika i lechenie revmatoidnogo artrita. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*, 10(22), 1009-1012. (in Russian).

10. Timofeev, V. T., Shostak, N. A., & Loginova, T. K. (2000). State-of-the-art immune genetic and immune biological aspects of rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*, (5), 19-21. (in Russian).

11. Guseva, I. A., & Nasonov, E. L. (2008). Sovremennye immulogeneticheskie i immunologicheskie aspekty revmatoidnogo artrita. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, (6), 7-13. (in Russian).

12. Bukhari, M., Lunt, M., Harrison, B. J., Scott, D. G. I., Symmons, D. P. M., & Silman, A. J. (2002). Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 46(4), 906-912. <https://doi.org/10.1002/art.10167>

13. Mamasaidov, A. T., & Kulchinova, G. A. (2011). Spontannaya immunoglobulinsinteziruyushchaya aktivnost' V-limfotsitov pri razlichnykh klinicheskikh variantakh ankiloziruyushchego spondiloartrita. *Vestnik KRSU*, 11(7), 89. (in Russian).

14. Nasonov, E. L., Mazurov, V. I., Lapin, S. V., & Totolyan, A. A. (2006). Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika revmaticheskikh zabolevanii. St. Petersburg. (in Russian).

Работа поступила  
в редакцию 08.11.2021 г.

Принята к публикации  
12.11.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Эшбаева Ч. А., Мамасaidов А. Т., Сакибаев К. Ш., Иметова Ж. Б., Абдуллаева Ж. Д. Изучение роли и значения антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при раннем ревматоидном артрите // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №12. С. 116-121. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/16>

Cite as (APA):

Eshbaeva, Ch., Mamasaidov, A., Sakibaev, K., Imetova, Zh., & Abdullaeva, Zh. (2021). Study the Role and Value of Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide in Early Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of Science and Practice*, 7(12), 116-121. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/73/16>