

DOI 10.53473/16946324_2024_2
УДК 616-002.77-07:616.72-018.36-091.8.

**ТАШКЕНТТЕ РЕВМАТОИДДУУ АРТРИТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН
КАРБАМИЛДЕНГЕН ПРОТЕИНГЕ (ANTI-CARP) АНТИТЕЛОЛОРДУН ДИАГНОСТИКАЛЫК
ЖАНА ПРОГНОСТИКАЛЫК МААНИСИ**
Мирахмедова Х.Т., Рахимова М.Р.

Ташкент медициналык академиясы
Электрондук почта: botirova.mohina@mail.ru +998902164460.

Кыскача мазмун

Ревматоиддик артрит (РА) менен ооруган бейтаптардын кан сары суусунда аутоантителорду аныктоо диагностика жана дарылоо стратегиясында чечүүчү ролду ойнойт. Жакында карбамилделген белокторго (анти-CarP) каршы активдүүлүгү бар аутоантителордун дагы бир түрү табылды, ал РА диагнозунда чечүүчү ролду ойношу мүмкүн. Бул изилдөөнүн максаты РА анти-CarP антителордун диагностикалык жана прогностикалык натыйжалуулугу жөнүндө билимди жогорулатуу болгон.

Негизги сөздөр: Ревматоиддик артритте анти-CarP антителору. Оорунун активдүүлүгүн баалоо. Муун эрозиялары менен аутоантителордун бирикмеси.

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO CARBAMYLATED PROTEIN
(ANTI-CARP) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN TASHKENT**

Mirakhmedova H.T., Rakhimova M.R

Tashkent medical academy
E-mail: botirova.mohina@mail.ru +998902164460.

Abstract

Detection of autoantibodies in sera of rheumatoid arthritis (RA) patients has an important role in diagnosis and management strategies. Recently, another type of autoantibodies has been detected with activity against carbamylated proteins (anti-CarP) which may play an important role in the diagnosis of RA. The aim of this study was to raise knowledge about the diagnostic and prognostic value of anti-CarP antibodies in RA.

Keywords: Anti-CarP antibodies in rheumatoid arthritis, assessment of disease activity, relation of autoantibodies with joint erosions.

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К
КАРБАМИЛИРОВАННОМУ БЕЛКУ (ANTI-CARP) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ В ТАШКЕНТЕ**

Мирахмедова Х.Т., Рахимова М.Р.

Ташкентская медицинская академия
Электронная почта: botirova.mohina@mail.ru +998902164460.

Обнаружение специфического профиля аутоантител в сыворотке крови больных ревматоидным артритом (РА) играет важную роль в диагностике и стратегии лечения. Недавно был обнаружен новый тип аутоантител против карбамиллированных белков – anti-CarP, которые могут иметь важную диагностическую ценность при РА.

Ключевые слова: активность, ревматоидный артрит, антитела anti - CarP, связь аутоантител с эрозиями суставов.

Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, проявляющийся симметричным эрозивным артритом и в ряде случаев внесуставными проявлениями [1,2]. В развитых странах распространенность РА колеблется

от 0,3 до 1% [3]. При длительном активном воспалительном процессе могут развиваться ранние эрозии и деформации суставов [4]. Этиология и патогенез РА до сих пор до конца не изучены [5,6]. Распространенность РА выше у женщин по сравнению с мужчинами. У пациентов РА могут наблюдаться выраженный болевой синдром, быстрая утомляемость, уменьшение диапазона движений, мышечная слабость, что может привести к ранней инвалидизации больных, снижению их качества жизни и высокой смертности [1,7,8].

В последние десятилетия успехи в терапии пациентов РА, включая инновационные методы лечения привели к снижению активности заболевания и увеличению частоты ремиссии [9,10]. Обнаружение аутоантител (аутоАТ), у пациентов с РА играет важную роль в понимании патогенетического процесса заболевания [1]. Наиболее распространенными лабораторными маркерами РА являются ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному (АЦЦП) [11]. На протяжении нескольких десятилетий РФ был единственным иммунологическим маркером, применяемый в диагностике РА. Позднее были обнаружены антитела к цитруллинированному белку, которые оказались высокоспецифичными и выявляются у 60–80% больных РА [12]. Как известно, РФ в высоких титрах определяется и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), таких как болезнь Шегрена и системная красная волчанка (СКВ) [13], а также при длительно текущих хронических инфекциях [14]. Высокие титры РФ увеличивают не только высокую вероятность развития РА, но и могут быть связаны с увеличением частоты внесуставных проявлений, ранних костных деструкций и неблагоприятного прогноза заболевания [15–17].

Наличие РФ и АЦЦП имеет важное значение в классификационных критериях РА (2010 г.), поскольку на их долю приходится до 3 из 6 баллов, необходимых для постановки достоверного диагноза [18,19]. АЦЦП присутствуют в крови у 70–90% больных РА, специфичность которых колеблется от 90 до 95% и очень редко встречаются при других ревматических заболеваниях [6,20,21]. АЦЦП обладают более высокой чувствительностью и специфичностью при РА, чем РФ, и их выявление может быть связано с увеличением частоты эрозий в периферических суставах [18].

Карбамирование – это посттрансляционный процесс белков через цианат. Уровень карбамирования прямо пропорционален уровню мочевины и обратно пропорционален уровню свободных аминокислот, защищающих белок от карбамирования. Карбамирование может изменить как структуру, так и функцию белка и может быть причиной многих заболеваний и воспалений. Кроме того, его можно использовать для оценки риска развития некоторых состояний, например таких как гломерулонефрит. Поскольку существует связь между карбамированием и патофизиологией РА, снижение скорости карбамирования считается перспективной терапевтической мишенью [22]. Недавно были обнаружены аутоАТ к карбамированным белкам, так называемые анти-CarP [23]. Подобно присутствию АЦЦП и РФ до манифестации клинических симптомов РА, anti-CarP также были обнаружены в сыворотке здоровых людей до начала развития РА [24–26].

Настоящее исследование было проведено с целью расширить знания врачей о диагностической важности anti-CarP при РА.

Цель настоящего исследования – это оценка диагностической и прогностической значимости антител против CarP у пациентов РА.

Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR (2010), пролеченных в отделении ревматологии Ташкентской медицинской академии с марта 2024 по август 2024гг. В контрольную группу были включены 16 здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту. От всех пациентов и участников было получено информированное согласие на участие в данном исследовании и разрешение от этического комитета Ташкентской медицинской академии. Всем пациентам проведено общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное исследование. Образцы сыворотки крови больных анализировали на наличие анти-CarP методом иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с прилагаемым протоколом.

Активность заболевания

Активность заболевания оценивалась с помощью индекса DAS28: 1) высокая

активность – свыше 5,1, умеренная – от 3,2 до 5,1, низкая от 2,6 до 3,2 и ремиссия – менее 2,6 баллов. Общая оценка боли проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (нет боли) до 100 мм (самая сильная боль).

Оценка костных деструкций (эрозий суставов)

Наличие эрозий в суставах оценивалось по шкале Ларсена с использованием обзорной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп [27].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 (Statsoft; США) и SPSS, 17 версия (IBM, США). Вид распределения количественных переменных анализированы с помощью критерия нормальности Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные с параметрическим распределением представлены в виде $M \pm SD$. Сравнительный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (значение r). Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

Результаты

В основную группу были включены 50 пациентов РА и 16 здоровых лиц в группу контроля. Клинические показатели исследуемых групп (с РА и группы контроля) представлены в табл.1. Рассчитанное пороговое значение антител против CarP составило 1,78 нг/мл. У 35,7% больных РА (у 15 из 50) определялся высокий титр anti-carp-антител, превышающий пороговое значение.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Пациенты РА (n=50)	Контрольная группа (n=16)
Возраст, $M \pm SD$	46.98 ± 10.95	46.16 ± 10.12
Пол (мужчины/женщины), n/%	13/57	3/13
АД (систолическое мм. рт.ст.), $M \pm SD$	121.42 ± 3.21	123.12 ± 3.87
АД (диастолическое мм. рт.ст.), $M \pm SD$	81.62 ± 2.98	80.25 ± 3.17
СОЭ, $M \pm SD$	41.92 ± 19.91	8.53 ± 2.1
Ревматоидный фактор, $M \pm SD$	64.51 ± 53.24	10.1 ± 4.21
Anti-CarP (ng/ml), $M \pm SD$	2.98 ± 0.369	0.836 ± 0.122

У одного испытуемого из 16 (5,88%) в группе контроля определялся высокий титр anti-CarP (выше порогового значения). Наблюдалось достоверное различие ($p < 0,01$) средних значений антител anti-CarP в основной группе и в группе контроля. 38 (75,71%) больных были позитивными по РФ, а 12 (24,28%) – негативными.

В 70% случаев (у 35) были обнаружены АЦЦП, а у 15 (30%) они были негативными. 3 пациента (29,41%) из группы с отрицательным РФ были позитивными по анти-CarP. 3 пациента (19%) из АЦЦП-негативной группы были положительными по анти-CarP, а 2 больных (4,28%) от общего числа были негативными. Из небольшой выборки 3 пациента (АЦЦП-негативные) были позитивными по анти-CarP- и 12 больных (АЦЦП-негативные) были негативными по анти-CarP. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от реактивности к анти-CarP. Пациенты, у которых титр анти-CarP был выше порогового значения, считались позитивными, а те, у кого титр был меньше порогового значения, считались негативными. Было выявлено достоверно значимое различие между средними значениями анти-CarP ($p < 0,001$), индекса DAS28 ($p < 0,05$) и по шкале Ларсена ($p < 0,05$) между серопозитивными и негативными (по анти-CarP) пациентами РА, но при этом не было получено достоверного различия по РФ и лабораторной активности (по уровню СОЭ). Кроме того, с помощью парного t-теста было выявлено достоверное различие ($p < 0,05$) по шкале Ларсена через 1 год от исходного уровня в основной группе больных с серопозитивными по анти-CarP.

Корреляция антител против CarP с активностью заболевания и эрозиями

периферических суставов

Как видно из табл. 2, корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона выявил достоверное различие между значениями индекса DAS28 и титром анти-CarP у позитивных пациентов ($r = 0,527$, $p < 0,01$). Однако не было получено достоверной корреляции в группе больных с негативными анти-CarP. Средний балл по шкале Ларсена у пациентов с позитивными анти-CarP составил $64,41 \pm 32,22$ и $49,71 \pm 15,24$ у больных серонегативными анти-CarP. Наблюдалось достоверное различие по шкале Ларсена в исходной точке ($p < 0,05$) и через 1 год исследования ($p < 0,001$) между позитивными и негативными группами.

Таблица 2. Корреляция между титром анти-CarP, РФ, АЦЦП, индексом DAS28 и шкалой Ларсена у анти-CarP-позитивных пациентов.

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
anti-CarP vs RF	0.197	ns
anti-CarP vs ACPA	0.04	ns
anti-CarP vs DAS28	0.527	$p < 0.01$
anti-CarP vs Larsen (0)	0.46	$p < 0.05$
anti-CarP vs Larsen (1)	0.40	$p < 0.05$

Примечание: *r* – ранговая корреляция, *p* – достоверность различий.

Эрозивные изменения чаще выявлялись у пациентов с позитивными анти-CarP по сравнению с негативными. Выявлена высокая корреляционная связь между титром антител против CarP и костными деструкциями как в начале так и через 1 год исследования ($r = 0,460$; 95% ДИ, 0,07921) до 0,7237; $p < 0,05$ и $r = 0,408$; 95% ДИ: от 0,01543 до 0,6918; $p < 0,05$ соответственно). При этом, не было значимой корреляции между титром анти-CarP-антител и эрозиями суставов у анти-CarP-негативных пациентов.

Обсуждение

Обнаружение специфических маркеров РА как АЦЦП и РФ имеет важное диагностическое и прогностическое значение и определяет стратегию лечения пациентов РА [4,6]. Антитела против CarP, впервые были обнаружены у больных с артралгией [26]. Есть сведения о том, что они могут выявляться при РА как с АЦЦП-позитивными, так и с АЦЦП-негативными больными [25]. В нашем исследовании 35,7% больных РА имели высокий титр антител против CarP (выше порогового значения). Наши результаты согласуются с другими ранее опубликованными исследованиями [25,26,28]. Так, в исследовании проведенного Kumar и соавт. была получена сильная корреляция между сывороточными анти-CarP и активностью (по индексу DAS28) у пациентов РА [29]. Однако в работе других авторов сообщается, что анти-CarP не связаны с активностью РА (по DAS28) и что они отражают в основном интенсивность проводимой иммуносупрессивной терапии [30].

Таким образом, анти-CarP могут быть дополнительными лабораторными маркерами в диагностике раннего РА и определять вероятность развития костной деструкции в группе больных как серопозитивными, так и серонегативными по АЦЦП и РФ.

Заключение

Наличие диагностических титров анти-CarP в сыворотке больных РА может иметь прогностическое значение, в связи с высокой корреляцией с активностью заболевания и костными деструкциями. Кроме того, позитивность по анти-CarP имеет диагностическую ценность у пациентов с серонегативными по АЦЦП и РФ.

Список литературы:

1. Derksen VF, Ajeganova S, Trouw LA, van der Helm-van Mil AH, Hafstrom I, Huizinga TW, Toes RE, Svensson B, van der Woude D (2017) Rheumatoid arthritis phenotype at presentation differs depending on the number of autoantibodies present. Ann Rheum Dis 76(4):716–720. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209794>.
2. Lagrutta M, Alle G, Parodi RL, Greca AA (2016) Severe extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in absence of concomitant joint involvement following long-term spontaneous remission. A case report. Reumatol Clin 12(4):223–225. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.07.006>.