

РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР И АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Н.В. Бунчук

ООО «Сесиль+»; Россия, 125047 Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5

Контакты: Николай Васильевич Бунчук nbunchuk@yandex.ru

В обзоре представлены данные о возможных причинах повышения уровней ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у пациентов с отсутствием ревматоидного артрита (РА). Указано на возможность гиперпродукции этих аутоантител до развития клинической картины РА и наибольшее прогностическое значение АЦЦП и РФ IgA-класса. Именно эти антитела и рекомендуются дополнительно определять в диагностически трудных случаях. Обобщены данные о чувствительности и специфичности выявления РФ, АЦЦП и АМЦВ в диагностике РА. Подробно изложены результаты обнаружения обсуждаемых антител при различных ревматических (помимо РА) и неревматических заболеваниях. Особое внимание уделяется болезням, при которых усиленный синтез РФ, АЦЦП и АМЦВ может не сопровождаться яркими клиническими симптомами (болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, некоторые хронические инфекции, силикоз, моноклональные гаммапатии и др.), и приводятся рекомендации по обследованию пациентов со «случайно» выявленным повышением уровня РФ или АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, антитела против циклического цитруллинированного пептида, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит

Для цитирования: Бунчук Н.В. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у пациентов без ревматоидного артрита. Клиницист 2022;16(3):25–33. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K669

Rheumatoid factor and antibodies against cyclic citrullinated peptide in patients without rheumatoid arthritis

N. V. Bunchuk

Sesil+; 13/5 1st Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

Contacts: Nikolay Vasil'evich Bunchuk nbunchuk@yandex.ru

A review of data on the possible causes of an increase rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) in patients without rheumatoid arthritis (RA) is presented. The possibility of hyperproduction of these autoantibodies before the development of the clinical picture of RA was indicated. It is indicated that ACCP and IgA RF have the greatest prognostic value in terms of the subsequent development of RA. These antibodies are recommended to be additionally determined in diagnostically difficult cases. Data on the sensitivity and specificity of detection of RF, ACCP and AMCV in the diagnosis of RA are summarized. The results of detection of the discussed antibodies in various rheumatic (other than RA) and non-rheumatic diseases are presented in detail. Particular attention is paid to diseases in which increased synthesis of RF, ACCP and AMCV may not be accompanied by clear clinical symptoms (Sjögren's disease, autoimmune thyroiditis, some chronic infections, silicosis, monoclonal gammopathy, etc.). Recommendations are given for examining patients with "accidentally" identified increase in RF or ACCP.

Keywords: rheumatoid factor, antibodies against cyclic citrullinated peptide, antibodies to modified citrullinated vimentin, rheumatoid arthritis, Sjögren's disease, autoimmune thyroiditis

For citation: Bunchuk N.V. Rheumatoid factor and antibodies against cyclic citrullinated peptide in patients without rheumatoid arthritis. *Klinisist = The clinician* 2022;16(3):25–33 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K669

Введение

На прием к ревматологу время от времени приходят пациенты, у которых обнаружено повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) в крови, но при этом нет клинических признаков ревматоидного артрита (РА). Жалоб на боль в суставах либо нет, либо артралгии/артрит имеются, но они по локализации или другим параметрам (невоспалительный ритм болей, отрицательные результаты воспалительных тестов и др.) не соответствуют критериям РА. Аналогичная ситуация может возникать и в случае обнаружения повышенного содержания антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые закономерно продуцируются у пациентов с РА, но могут выявляться и при других заболеваниях, а также у здоровых лиц. Основными причинами, которые обычно рассматриваются в ходе расследования данного феномена, являются ошибка лаборатории, доклиническая фаза РА, наличие других заболеваний (кроме РА), сопровождающихся повышенным синтезом РФ/АЦЦП и, наконец, возрастная норма.

Антитела к цитруллинированным пептидам

Антитела к цитруллинированным пептидам (ЦП) — группа антител, связывающихся с цитруллинированными белками. Они образуются в результате катализируемого ферментами превращения аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, названную так по латинскому обозначению арбуза (*Citrullus vulgaris*), где она содержится в значительном количестве. Цитруллинирование белков является физиологическим процессом, участвующим в апоптозе клеток, а также в процессах воспаления и ороговении эпителия. В норме ЦП поглощаются фагоцитами и выводятся. Предполагается, что при РА этот процесс нарушается, происходит накопление ЦП, что вынуждает иммунную систему усиливать синтез специфических антител. Известно также предположение о том, что повышенный синтез антител к ЦП обусловлен частым наличием при РА периодонтита, вызываемого микроорганизмами *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, ферменты которых цитруллинируют аргинин.

Тест-системы для идентификации антител к ЦП со временем менялись. Первоначально определялись так называемый антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину. В этих тестах методом иммунофлуоресценции выявляются антитела к одному из ЦП — филаггтрину, для чего в первом случае используются клетки эпидермиса щеки, во втором — клетки эпидермиса пищевода. В настоящее время эти тесты (их называют тестами для определения антител к ЦП 1-го поколения) используются редко. На смену им пришли

тесты для определения антител к синтетическим ЦП, использующимся в циклическом виде (АЦЦП 2-го поколения), методом иммуноферментного анализа (ELISA). В тестах для анализа АЦЦП 2-го поколения чаще всего выявляются антитела класса IgG. Верхняя граница нормы при определении АЦЦП в сыворотке бывает разной, что зависит от фирмы-изготовителя реагентов, и составляет обычно 5–25 Ед/мл.

Существуют также тест-системы для выявления антител к другому ЦП — генетически модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Спектр антител к различным ЦП у отдельных людей может различаться, поэтому в неясных случаях рекомендуется провести поиск как АЦЦП 2-го поколения, так и АМЦВ. Верхняя граница нормы для АМЦВ (метод иммуноферментного анализа) составляет 20 Ед/мл.

Анализ концентрации ревматоидного фактора

Если повышенный уровень РФ найден в сыворотке впервые, то перепроверка обязательна только в случае применения неунифицированного метода определения этого аутоантитела (например, латекс-тест с оценкой результата в титрах). Если же применялся один из унифицированных количественных методов, например иммунонефелометрия, проверку целесообразно проводить другим, также унифицированным методом, например методом иммуноферментного анализа, так как в этих тестах могут использоваться разные антигены. Рекомендуется дополнительно исследовать АЦЦП и АМЦВ. Считается, что чем больше спектр найденных аутоантител и их величина, тем больше риск развития РА. Если же первоначально выявлены АЦЦП, рекомендуется дополнительно определить уровень РФ (как РФ IgM, так и РФ IgA, так как повышение уровня последнего увеличивает риск наличия/развития в будущем РА) и АМЦВ.

Оптимальными и стандартизированными методами исследования для определения «классического» РФ (РФ IgM-класса) являются количественная иммунонефелометрия (норма ≤ 15 МЕ/мл) и иммуноферментный анализ (норма ≤ 20 МЕ/мл). Результаты измерения РФ этими методами оцениваются в международных единицах (МЕ/мл) в отличие от результатов измерения АЦЦП, методы определения которых пока не унифицированы, и поэтому единицы измерения (Ед/мл) не являются международными. Выделяют положительные результаты — любое превышение верхней границы нормы, низкоположительные — превышение верхней границы нормы не более чем в 3 раза и высокоположительные — превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза [1].

Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду как маркеры доклинической фазы ревматоидного артрита

Ревматоидный фактор может появляться в крови задолго до развития клинических симптомов РА примерно у трети будущих пациентов. В хранившихся сыворотках лиц, бывших донорами крови до развития у них РА (средний возраст к началу наблюдения составлял 54 года), «классический» РФ (РФ IgM-класса) обнаружен в 19,3 % образцов (в контроле в 6,0 %), РФ IgG — в 16,9 % (в контроле в 5,5 %), но наиболее часто выявлялся РФ IgA — в 33,7 % образцов сывороток будущих пациентов с РА (в контроле в 5,5 %). АЦЦП в первой хранившейся сыворотке были найдены у 33,7 % лиц (в контроле у 1,8 %). С течением времени (медиана наблюдения 2,5 года) частота обнаружения аутоантител возрастала. При сравнении исходного обследования с более поздним периодом ($\leq 1,5$ года до начала РА) было установлено, что частота наличия РФ IgM повысилась с 15 до 30 %, РФ IgG — с 12 до 27 %, РФ IgA — с 29 до 39 %, а АЦЦП — с 25 до 52 %. На ранних стадиях уже развившегося РА эти антитела выявлялись еще чаще — у 70,1; 46,3; 73,1 и 70,1 % пациентов соответственно [2].

Таким образом, наибольшее прогностическое значение в плане развития РА имеют АЦЦП и РФ IgA-класса. Самый длительный интервал между первым выявлением РФ IgA и развитием РА составлял 22 года, АЦЦП, как правило, появлялись в крови позже (не ранее чем за 9 лет до установления диагноза РА). Важно, что после первого обнаружения РФ (до начала РА) он продолжал выявляться постоянно, причем значения всех классов РФ со временем обычно увеличивались. Исчезновения РФ в сыворотке не наблюдалось, некоторое транзитное снижение значений отмечалось лишь в единичных случаях. Если была замечена повышенная продукция АЦЦП, то в последующем этот феномен сохранялся и уровень этих антител постепенно увеличивался; лишь в одном случае к моменту развития РА отмечалось снижение с 56 до 24 Ед/мл (положительным считалось значение более 25 Ед/мл) [2].

Близкие результаты были получены и в другом ретроспективном исследовании. АЦЦП в первой пробе сыворотки обнаруживались у 32,4 % будущих пациентов с РА (в контроле у 1,5 %), РФ IgM — у 22,4 % (в контроле у 5,1 %), РФ IgG — у 19,7 % (в контроле у 5,1 %) и РФ IgA — у 36,8 % (в контроле у 4,3 %) [3].

Чувствительность и специфичность ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при ревматоидном артрите

Как следует из табл. 1, специфичность обнаружения РФ, АЦЦП и АМЦВ составляет не менее 90 %,

что указывает на высокую ценность этих тестов в диагностике РА. Выявление АЦЦП в дополнение к РФ несомненно улучшает диагностику РА, особенно в случае нетипичной клинической картины. По данным D. Sieghart и соавт., частота обнаружения у пациентов с РА одновременно РФ и АЦЦП, составляет 51 %, только РФ — 7,2 %, только АЦЦП — 3,4 % [4]. Результаты подобных исследований варьируют в зависимости от длительности РА у обследованных пациентов и ряда методологических особенностей. АМЦВ у пациентов без РФ и АЦЦП выявляются редко, всего в 7–14 % случаев [5, 6].

Существенное диагностическое значение (хотя и меньшее, чем АЦЦП) имеет одновременная оценка различных классов РФ. Так, в одном из исследований было показано, что среди пациентов, серопозитивных (суммарно) по РФ ($n = 200$), РФ IgA изолированно выявлялся у 5 % пациентов, РФ IgG — у 2 %, тогда как РФ IgM — у 22 % [4].

В табл. 1 также содержатся данные о сравнении результатов выявления РФ разными методами: чувствительность определения РФ IgM методом ELISA (64,8 %) превышала частоту выявления суммарного РФ методом нефелометрии на 5,8 % [4].

Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину у пациентов с отсутствием ревматоидного артрита

Существуют ситуации, помимо РА, которые могут объяснять устойчивый синтез РФ и других антител. Основное внимание преимущественно уделяется хроническим заболеваниям, которые не «бросаются в глаза» при нецеленаправленном осмотре и для диагностики которых требуется дополнительное обследование. Список болезней, при которых в крови могут появляться РФ, АЦЦП и АМЦВ, а также частота обнаружения этих антител указаны в табл. 2.

Мы не будем останавливаться на острых (подострых) инфекциях, во время которых довольно часто происходит выработка РФ. Известно, что синтез РФ стимулируется бактериальным липосахаридом, что объясняет частое появление РФ при подостром бактериальном эндокардите и туберкулезе. К гиперпродукции РФ приводит ряд вирусных инфекций, например краснуха, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и парвовирусная инфекция В19. При всех этих инфекциях РФ в крови циркулирует недолго.

На практике среди ревматических болезней, при которых может быть найден РФ и которые не всегда характеризуются явными клиническими симптомами, основное значение имеет болезнь Шегрена. РФ выявляется у подавляющего большинства пациентов, но АЦЦП — только в отдельных случаях. Для предварительной диагностики болезни Шегрена имеют

Таблица 1. Чувствительность и специфичность выявления ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) разных классов [4] и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) [7] в диагностике ревматоидного артрита, определявшиеся по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с другими ревматическими заболеваниями

Table 1. Sensitivity and specificity of rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) of different classes [4] and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) [7] detection in diagnosis of rheumatoid arthritis measured in comparison with healthy individuals and patients with other rheumatic diseases

Показатель Characteristic	РФ RF			АЦЦП ACCP			РФ** RF**	АМЦВ AMCV
	IgM*	IgG*	IgA*	IgG*	IgM*	IgA*		
Верхняя граница нормы Upper limit of normal	7 МЕ/мл 7 IU/ml	28 МЕ/мл 28 IU/ml	14 МЕ/мл 14 IU/ml	7 Ед/мл 7 U/ml	116,7 Ед/мл 116.7 U/ml	7 Ед/мл 7 U/ml	15,9 МЕ/мл 15.9 IU/ml	— (мета-анализ) (meta-analysis)
Чувствительность, % Sensitivity, %	64,8	14,4	50,7	57,9	28,6	34,1	59	68,6
Специфичность, %: Specificity, %:								
— по сравнению со здоровыми лицами, compared to healthy individuals,	92	98	98	99	95	99	—	94,2
— по сравнению с пациентами с другими ревматическими болезнями compared to patients with other rheumatic diseases	90	98,6	95,3	99,4	95,6	98,6	—	—

*Метод иммуноферментного анализа (EliA platform; Phadia AB, Швеция). **Метод нефелометрии.

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

*Enzyme-linked immunosorbent assay (EliA platform; Phadia AB, Sweden). **Nephelometry.

Note: Ig — immunoglobulin.

значение анамнез и осмотр (сухой кератоконъюнктивит, стоматит с сухостью слизистой оболочки, паротит), а также обнаружение повышенных уровней антинуклеарного фактора и антител к антигенам SS-A (Ro) и SS-B (La). Дифференциальная диагностика других ревматических болезней, сопровождающихся гиперпродукцией РФ, таких как системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит и системные васкулиты, обычно не вызывает существенных трудностей.

В отдельных случаях РФ/АЦЦП может обнаруживаться у пациентов с псориатическим артритом или спондилоартритами. При этом, как правило, не наблюдается отклонений от классических клинических проявлений и визуализационных изменений или течения этих болезней. Рекомендуются поиск других объяснений появлению аутоантител (инфекции, лечение биологическими препаратами и т. д.).

Ревматоидный фактор нередко обнаруживается при таких хронических болезнях, как первичный билиарный цирроз печени и идиопатический фибрирующий альвеолит, основные проявления которых обычно весьма ярки и позволяют быстро установить правильный диагноз.

Аутоиммунный тиреоидит. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом уровни РФ и АЦЦП повышаются чаще, чем у здоровых лиц, хотя в отдельных публикациях сообщаются различные данные. В.М. Elnady и соавт. выявили РФ у 34,4 %, а АЦЦП — у 19,7 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Следует отметить, что в ходе 2-летнего наблюдения примерно у трети этих пациентов (32,8 %) развились различные ревматические болезни, чаще всего РА, а также болезнь Шегрена и синдром Бехчета [19]. В другом исследовании частота обнаружения РФ при аутоиммунном тиреоидите была ниже (7,7 %), что могло отчасти объясняться нестандартизованным методом определения этих антител (латекс-тест). Возникновения ревматических болезней у этих пациентов во время 6-летнего наблюдения замечено не было [35]. Поскольку при аутоиммунном тиреоидите клинические симптомы могут отсутствовать, в ходе поиска причин повышения уровня РФ целесообразно проверять содержание антител к пероксидазе и тиреоглобулину, а при их обнаружении — оценивать состояние щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования.

Таблица 2. Перечень болезней (кроме ревматоидного артрита), при которых могут обнаруживаться ревматоидный фактор (РФ), анти-тела к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), и частота обнаружения этих антител, %

Table 2. List of diseases (apart from rheumatoid arthritis) in which rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) can be detected, and detection frequency for these antibodies, %

Заболевание Disease	РФ RF	АЦЦП ACCP	АМЦВ AMCV
Ревматические болезни Rheumatic diseases			
Болезнь Шегрена Sjögren's syndrome	75–95 [8]	3 [9]	
Ювенильный идиопатический артрит Juvenile idiopathic arthritis	5 [8] – 10,9 [10]	8,8 [10]	27,1 [10]
Псориатический артрит Psoriatic arthritis	<15 [8]	12,2 [11]–22,2 [12]	15,2 [13]
Системная красная волчанка* Systemic lupus erythematosus*	15–35 [8]	5,4–6,8 [14]	
Системная склеродермия* Systemic scleroderma*	20–30 [8]	11,5 [15]	
Дерматомиозит/полимиозит Dermatomyositis/polymyositis	20 [8]	4,96 [16]	
Системные васкулиты Systemic vasculitides	5–20 [8]		
Анкилозирующий спондилит/спондилоартриты Ankylosing spondylitis/spondyloarthritides	4,8 [17]	2,3/15,3 [18]	13,9 [13]
Неревматические заболевания Non-rheumatic diseases			
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	34,4 [19]	19,7 [19]	
Смешанная криоглобулинемия 2-го и 3-го типов Type II and III mixed cryoglobulinemia	100 [8]		
Первичный билиарный цирроз печени Primary biliary cholangitis	45–70 [8]		
Глютеновая болезнь Coeliac disease	26 (преимущественно IgA) [20] 26 (primarily IgA) [20]	9,1 [20]	
Злокачественные опухоли Malignant tumors	5–25 [8]		
Лимфомы Lymphomas	50 (ХЛЛ) [21] 50 (CLL) [21]	0 [21]	
Последствия множественной иммунизации Consequences of multiple immunizations	10–15 [8]		
Саркоидоз Sarcoidosis	5–30 [8]		
Силикоз Silicosis	16 [22]		
Инфекции бактериальные Bacterial infections			
Подострый бактериальный эндокардит Subacute bacterial endocarditis	40 [8]		
Сифилис (любые формы) Syphilis (any form)	8–37 [8]		
Туберкулез Tuberculosis	15 [8]	37 [23]	4 [24]

Окончание табл. 2

End of table 2

Заболевание Disease	РФ RF	АЦЦП ACCP	АМЦВ AMCV
Бруцеллез Brucellosis	32,1 [25]		
Инфекции вирусные Viral infections			
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	40–76 [8]	32,5 [26]	30–32 [27]
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	25 [8] – 42,7 [28]	0,6 [28] – 20,5 [26]	
Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом Infections associated with Epstein–Barr virus and cytomegalovirus	20 [8]		
Герпес-вирусная инфекция Herpes virus infection	10–15 [8]		
Вирус иммунодефицита человека Human immunodeficiency virus	10–20 [8]		
Краснуха Rubella	15 [8]		
Корь Measles	8–15 [8]		
Коксаки В Coxsackie B	15 [8]		
Лихорадка денге Dengue fever	10 [8]		
Парвовирусная инфекция Parvovirus infection	10 [8]		
Инфекции паразитарные Parasitic infections			
Болезнь Шагаса (трипаносомоз) Chagas disease (trypanosomiasis)	15–25 [8]		
Малярия Malaria	15–18 [8]		
Онхоцерко Onchocerciasis	10 [8]		
Токсоплазмоз Toxoplasmosis	10–12 [8]		
Здоровые лица в возрасте до 50 лет Healthy individuals under 50 years of age	5 [8]	0,8 [29]	
Здоровые лица в возрасте 70 лет и старше Healthy individuals above 70 years of age	10 [8]	3 [30]	

*Стойкое повышение уровня РФ у пациентов с системной красной волчанкой и системной склеродермией может указывать на развитие синдрома Шегрена [31, 32]. В этих случаях целесообразно дополнительное обследование, в том числе определение антител SS-A (Ro) и SS-B (La), уровень которых повышается у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией при наличии сухого синдрома существенно чаще, чем при его отсутствии [33, 34].

Примечание. Незаполненные ячейки означают отсутствие данных. ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз.

*Consistently elevated RF in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma can be a sign of Sjögren's syndrome [31, 32]. In these cases, an additional examination is advisable including determination of SS-A (Ro) and SS-B (La) antibodies. The levels of these antibodies are elevated in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma with concomitant Sjögren's syndrome much more frequently than without it [34, 35].

Note. Unfilled cells correspond to absence of data. CLL – chronic lymphocytic leukemia.

Хронические инфекции. Повышение уровней РФ и АЦЦП (реже АМЦВ) возможно у пациентов с различными формами туберкулеза, а также при артрите Понсе. В Китае у пациентов с бруцеллезом и артралгиями повышенный уровень РФ (>10 МЕ/мл) был найден в общей сложности у 32,1 %, а высокие концентрации (>30 МЕ/мл) — у 45 (10,1 %) обследованных [25]. РФ особенно часто продуцируется у пациентов с гепатитом, вызываемым вирусом гепатита С. В остром периоде инфекции нередко отмечаются симметричные полиартралгии или артрит, иногда с поражением мелких суставов кистей, напоминающим РА. У пациентов с хроническим гепатитом, обусловленным вирусом гепатита С, может возникать артрит коленных и голеностопных суставов (особенно в случае развития криоглобулинемического васкулита) [36]. В отношении частоты выявления АЦЦП у пациентов с гепатитом С данные исследований варьируют: D. Lienesch и соавт. нашли эти антитела только у 1 (2 %) из 50 пациентов [37], тогда как O. Zengin и соавт. — у 32,5 % обследованных [26]. РФ был найден примерно у 25 % пациентов с гепатитом, вызванным вирусом гепатита В, причем уже в преджелтушный период, который может длиться до 180 дней. Во время продромы нередко наблюдаются полиартралгии, а иногда и артрит, напоминающий РА. При бессимптомном хроническом гепатите В частота выявления РФ IgG, IgM и IgA составляла соответственно 21; 18,8 и 21 % (общая частота серопозитивности по РФ — 42,7 %), тогда как АЦЦП были обнаружены только у 1 (0,6 %) из 176 обследованных пациентов [33]. Однако в другом исследовании АЦЦП были найдены у 20,5 % пациентов с гепатитом В [26].

Силикоз. Существуют данные о повышенной частоте обнаружения РФ у пациентов с пневмокониозом (при отсутствии РА, т.е. синдрома Каплана). Так, G. Zaghi и соавт. выявили РФ у 7 (16 %) из 44 пациентов с силикозом [22]. Клинические симптомы силикоза (кашель, одышка) не всегда могут быть выражены ярко. Поэтому в случае поиска причин повышения уровня РФ целесообразно уточнять профессиональный анамнез и состояние легких (аускультация и лучевые методы диагностики). Поражение легких при силикозе характеризуется наличием двухсторонних многочисленных мелких узелковых уплотнений, расположенных преимущественно по периферии легких, и массивного диффузного пневмофиброза.

Злокачественные опухоли. РФ может продуцироваться при различных солидных злокачественных опухолях. Однако наиболее чаще он выявляется при В-клеточных опухолях из периферических В-лимфоцитов — хроническом лимфоцитарном лейкозе, плазмноклеточной миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема. При всех этих неходжкинских лимфомах, а также при идиопатической моноклональной гаммапатии гиперпродукция РФ происходит вследствие секреции моноклонального IgM. При хроническом лимфолейкозе (В-клеточная хроническая

лимфатическая лейкемия) РФ обнаруживался примерно у половины больных (преимущественно класса IgM, но иногда только IgG или IgA — у 19,6 и 2,8 % пациентов соответственно); о выявлении АЦЦП при этом заболевании не сообщалось [21]. С учетом вероятности такой взаимосвязи в ходе поиска возможных причин повышения уровня РФ необходимо оценивать состояние периферических лимфатических желез, размеров печени и селезенки, показатели общего анализа крови и проводить иммунохимическое исследование белков крови и мочи для идентификации парапротеинов (М-градиент).

Обследование пациента со «случайно» выявленным повышением уровня ревматоидного фактора или антител к циклическому цитруллинированному пептиду

Можно предложить следующий порядок обследования пациентов со «случайно» выявленным повышением уровня РФ или АЦЦП.

На первом этапе следует исключить ошибку лаборатории, уточнив метод, которым определялся РФ. Целесообразно повторить исследование РФ в сыворотке в другой лаборатории с использованием оптимального количественного метода (иммуоферментный анализ или иммунонефелометрия с оценкой результата в МЕ/мл). При этом часть сыворотки нужно сохранить в лаборатории на случай необходимости дополнительных исследований. Если повышение уровня РФ подтверждено, дополнительно определяют содержание АЦЦП, РФ IgA-класса и АМЦВ (положительные результаты этих тестов указывают на повышенный риск развития РА), а также проводят другие тесты в зависимости от сведений, полученных при изучении анамнеза и статуса пациента.

Для выяснения возможных причин повышения уровня РФ необходимо особое внимание уделить недавно перенесенным острым инфекциям — респираторным инфекциям, напоминающим инфекционный мононуклеоз, краснухе, парвовирусной инфекции В19, острым вирусным гепатитам А, В и С. Важен полноценный осмотр пациента для выявления:

- кожных проявлений, напоминающих криоглобулинемический васкулит, субиктеричности склер, хронического кератоконъюнктивита;
- периферической лимфаденопатии;
- увеличения околоушных слюнных желез;
- изменений суставов;
- аускультации легких (признаков фиброза);
- увеличения печени и селезенки;
- увеличения и уплотнения щитовидной железы.

Следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки (обращают особое внимание на признаки силикоза, туберкулеза и состояние лимфатических узлов средостения). Расширенные лабораторные исследования должны включать:

- общий анализ крови;
- антитела к вирусу гепатита С и HBsAg;
- антинуклеарный фактор и антитела к антигенам SS-A (Ro) и SS-B (La) в случае подозрения на системные аутоиммунные заболевания, в том числе болезнь Шегрена;
- антитела к пероксидазе и тиреоглобулину;
- иммунохимическое исследование крови и суточной мочи для выявления М-градиента.

Если данные дополнительного обследования не позволяют получить существенную диагностическую информацию и причина повышения уровня РФ остается неуточненной, проводятся наблюдение за пациентом и повторное определение уровня РФ. Последующий мониторинг РФ (IgM и/или IgA), а при необходимости также АЦЦП и АМЦВ ведется обычно 1 раз в 6–12 мес (в зависимости от предыдущих резуль-

татов исследования антител и динамики клинических симптомов). Риск развития РА обычно реализуется в течение как максимум 10 лет, хотя в отдельных случаях позже. По прошествии этого срока обычно приходится признать (особенно у пожилых пациентов), что данный феномен обусловлен «старением иммунной системы».

Заключение

Кроме РА существует достаточно много причин для повышения уровней РФ и АЦЦП, что требует тщательной оценки клинической картины и обследования больного с выявленными лабораторными изменениями. В некоторых случаях РФ и АЦЦП могут появляться в крови задолго до развития клинических симптомов РА, что требует динамического наблюдения за пациентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
2. Rantapää-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741–9. DOI: 10.1002/art.11223
3. Kokkonen H., Mullazehi M., Berglin E. et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R13. DOI: 10.1186/ar3237
4. Sieghart D., Platzer A., Studenic P. et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2018;9:876. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00876
5. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология* 2012;54(5):20–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1175
Maslaynskiy A.L., Lapin S.V., Mazing A.V. et al. Diagnostic value of serological markers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2012;54(5):20–4. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1175
6. Mathsson L., Mullazehi M., Wick M.C. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):36–45. DOI: 10.1002/art.23188
7. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2015;74(10):911–8. DOI: 10.1007/s00393-015-1598-x
8. Ingegnoli F., Castelli R., Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers* 2013;35(6):727–34. DOI: 10.1155/2013/726598
9. Van Noord C., Hooijkaas H., Dufour-van den Goorbergh B.C. et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):160–2. DOI: 10.1136/ard.2004.021477
10. Салугина С.О., Федоров Е.С., Александрова Е.Н. и др. Частота определения и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у детей с ранним ювенильным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2008;(6):78–82. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-494
Salugina S.O., Fedorov E.S., Alexandrova E.N. et al. Frequency and diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) and anti-modified citrullinated vimentin antibodies (AMCV) in children with early juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2008;(6):78–82. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2008-494
11. Popescu C., Zofotă S., Bojincă V. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis – cross-sectional study and literature review. *J Med Life* 2013;6(4):376–82.
12. Eker Y.Ö., Pamuk Ö.N., Pamuk G.E. et al. The Frequency of anti-CCP antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: a comparative study. *Eur J Rheumatol* 2014;1(2):67–71. DOI: 10.5152/eurjrheumatol.2014.022
13. Damjanovska L., Thabet M.M., Levarth E.W. et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):730–2. DOI: 10.1136/ard.2009.108456
14. Ziegelsch M., van Delft M.A., Wallin P. et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):289. DOI: 10.1186/s13075-016-1192-x
15. Polimeni M., Feniman D., Skare T.S., Nisihara R.M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 2012;31(5):877–80. DOI: 10.1007/s10067-011-1930-z
16. Ide V., Bossuyt X., Blockmans D., De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *RMD Open* 2018;4(2):e000661. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000661
17. Dashti N., Javadi Z., Safari F. et al. Estimation of diagnostic markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

- Clin Lab 2017;63(4):797–800. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160927
18. Yamazaki H., Kuroiwa T., Shinmura K. et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2021;31(2):458–61. DOI: 10.1080/14397595.2020.1761070
 19. Elnady B.M., Kamal N.M., Shaker R.H.M. et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(38):e4336. DOI: 10.1097/MD.0000000000004336
 20. Ghoszi M., Melayah S., Adaily N., Ghedira I. Frequency of serological markers of rheumatoid arthritis in adult patients with active celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2022;36(3):e24249. DOI: 10.1002/jcla.24249
 21. Brickmann K., Brezinschek R.I., Yazdani-Biuki B. et al. Superior specificity of anti-citrullinated peptide antibodies in patients with chronic lymphocytic leukemia and arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6):888–91.
 22. Zaghi G., Koga F., Nishihara R.M. et al. Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1071–5. DOI: 10.1007/s00296-009-1116-z
 23. Kakumanu P., Yamagata H., Sobel E.S. et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1576–81. DOI: 10.1002/art.23514
 24. Lima I., Oliveira R.C., Atta A. et al. Antibodies to citrullinated peptides in tuberculosis. *Clin Rheumatol* 2013;32(5):685–7. DOI: 10.1007/s10067-013-2173-y
 25. Zhang S., Hu J., An S. et al. Prevalence and relevant factors of positive RF in brucellosis patients with arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(9):e0009749. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009749
 26. Zengin O., Yildiz H., Demir Z.H. et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(6):987–90. DOI: 10.17219/acem/63095
 27. Zehairy M., Soliman E., Daghaidey A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in patients with chronic hepatitis C virus genotype IV infection-related arthropathy. *Rheumatol Int* 2012;32(11):3495–501. DOI: 10.1007/s00296-011-2193-3
 28. Lee S.I., Yoo W.H., Yun H.J. et al. Absence of antibody to cyclic citrullinated peptide in sera of non-arthritic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Rheumatol* 2007;26(7):1079–82. DOI: 10.1007/s10067-006-0451-7
 29. Van Zanten A., Arends S., Roozendaal C. et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2017;76(7):1184–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209991
 30. Terao C., Ohmura K., Ikari K. et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1818–27. DOI: 10.1002/acr.22385
 31. Manoussakis M.N., Georgopoulou C., Zintzaras E. et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):882–91. DOI: 10.1002/art.20093
 32. Bell S., Krieg T., Meurer M. Antibodies to Ro/SSA detected by ELISA: correlation with clinical features in systemic scleroderma. *Br J Dermatol* 1989;121(1):35–41. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01397.x
 33. Hernández-Molina G., Zamora-Legoff T., Romero-Díaz J. et al. Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1438–42. DOI: 10.1093/rheumatology/ket141
 34. Osial T.A.Jr, Whiteside T.L., Buckingham R.B. et al. Clinical and serologic study of Sjögren's syndrome in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983;26(4):500–8. DOI: 10.1002/art.1780260408
 35. Nishihara R., Pigosso Y.G., Prado N. et al. Rheumatic disease autoantibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Med Princ Pract* 2018;27(4):332–6. DOI: 10.1159/000490569
 36. Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G. et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004;6(2):R137–41. DOI: 10.1186/ar1041
 37. Lienesch D., Morris R., Metzger A. et al. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2005;32(3):489–93.

ORCID автора / ORCID of author

Н.В. Бунчук / N.V. Bunchuk: <https://orcid.org/0000-0002-4728-400X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.09.2022. Принята к публикации: 27.12.2022.
Article submitted: 19.09.2022. Accepted for publication: 27.12.2022.