

Описание характерных для ревматоидного артрита аутоантигенов, содержащих цитруллин, стало одним из наиболее важных открытий ревматологии последнего времени в области серологической диагностики. Цитруллин - обычный метаболит, представленный повсеместно в организме, он является не-стандартной аминокислотой, так как не может быть интегрирован в белок в процессе его синтеза.

Цитруллинсодержащие белки могут образовываться только в ходе посттрансляционной модификации аргининовых остатков - реакции, катализируемой пептидил-аргининдеиминазой. Цитруллинирование - это процесс, в котором формируются цитруллинсодержащие белки. Реакция цит-руллинирования привлекла повышенное внимание ревматологов, поскольку у больных с ревмато-идным артритом (РА) выявляются аутоантитела, направленные против белков, содержащих цит-руллин. Основываясь на этих данных, был разработан доступный для клинической практики метод иммунофлуорисцентного определения антител к цитруллинсодержащим белкам, в котором в качестве антигенной субстанции используется синтетический циклический цитруллинированный пептид (ЦЦП).

### **Физиологическая роль:**

Процесс цитруллинирования наблюдается в ходе естественных физиологических и патологических процессов в организме человека и играет свою роль в процессах клеточной дифференциации и апоптоза. К цитруллинированным антигенам синовиальных тканей относят: цитруллинирован-ный виментин, цитруллинированный филаггрин, цитруллинированные  $\alpha$ -и  $\beta$ -цепи фибрина, цитруллинированные пептиды, входящие в состав коллагенов I и II типа. В ходе разработки методов определения антител к цитруллинированным антигенам было показано, что использование синтетических циклических форм цитруллинированных пептидов обеспечивает большую чувствительность теста. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду в настоящее время признаны информативным серологическим маркером РА.

### Клиническая значимость:

Ревматоидный артрит - распространённое системное аутоиммунное заболевание, которое затрагивает около 0,5-1% населения. Эта болезнь вызывает прогрессирующее разрушение и деформацию суставов, может иметь внесуставные проявления. Ранний диагноз и соответствующая терапия ревматоидного артрита имеют решающее значение для исходов заболевания. К числу традиционных тестов серологической диагностики РА относят определение ревматоидного фактора (РФ). Однако, определение РФ имеет два существенных ограничения. Во-первых, специфичность этого теста для РА является достаточно низкой: РФ обнаруживается примерно у 5% здоровых людей, у 5-25% лиц пожилого возраста, а также у значительного числа больных с хроническими заболеваниями. Так, классический IgM-РФ выявляется у 30-35% больных с системной красной волчанкой и системной склеродермией, 20% больных с дерматомиозитом, узелковым полиартериитом и болезнью Бехтерева, 10-15% больных с псориатическим артритом, болезнью Рейтера, сифилисом, туберкулезом, саркоидозом, хроническим активным гепатитом. При наличии суставного синдрома IgM-РФ-позитивными оказываются 25-50% больных с инфекционным эндокардитом, 45-70% - с первичным билиарным циррозом печени, 20-75% - с гепатитом В или С, 15-65% - с другими вирусными инфекциями, 5-25% - с опухолями. Во-вторых, наличие РФ не является стабильным. Частота выявления РФ существенно зависит от длительности заболевания: в первые 6 месяцев он выявляется лишь у 15-43% больных РА, в последующем часть РФ-негативных пациентов становятся РФ-позитивными. Под влиянием лечения возможна и обратная трансформация.

В 2007 году Европейской лигой против ревматизма (EULAR) были опубликованы нормативы для диагностики раннего РА и определение аутоантител против ЦЦП было отнесено к серологическому маркеру.

Эти аутоантитела могут появляться в сыворотке крови за 1 год до начала заболевания, и их встречаемость в дебюте РА составляет 40-50%, что значительно выше встречаемости РФ, которая не превышает 10-15% в начале заболевания. Именно благодаря высокой встречаемости в дебюте РА, а также специфичности, близкой к 95% (против 70% для РФ), определение анти-ЦЦП стало золотым стандартом диагностики раннего РА. В большинстве случаев иммунологическое подтверждение клинического диагноза дебюта РА становится основой раннего назначения терапии и сохранения функции суставов у пациентов с этим тяжелым заболеванием. Кроме того, тест позволяет дифференцировать эрозивную и неэрозивную формы РА. У анти-ЦЦП положительных пациентов отмечается большая степень повреждения хряща по сравнению с анти-ЦЦП отрицательными пациентами. Прогностическая ценность метода возрастает, если его используют в комбинации с РФ. Этот тест позволяет дифференцировать РА с другими заболеваниями соединительной ткани. Анти-ЦЦП могут быть обнаружены в 30% случаев серонегативного ревматоидного

артрита (отрицательного по РФ). Продемонстрирована целесообразность применения этого теста в ранней диагностике артрита и в целях прогноза недавно развившегося РА (анти-ЦЦП больше ассоциированы с прогрессией и эрозивными артритами, чем РФ). Использование анти-ЦЦП в целях мониторинга активности процесса не рекомендовано (корреляции с маркерами активности, в т. ч. СОЭ, СРБ, не выявлено). В крупномасштабных клинических исследованиях установлено, что уровень анти-ЦЦП-антител остается стабильным по меньшей мере в течение первых 3-5 лет ревматоидного артрита. Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду на момент установления диагноза предвещает более агрессивное течение заболевания и более выраженное рентгенологическое прогрессирование, несмотря на проводимую терапию. Последующие колебания уровня этих анти-тел не отражают изменения активности заболевания. Ни НПВП, ни глюкокортикостероиды, ни большинство базисных препаратов не влияют на уровень анти-ЦЦП, что позволяет сделать вывод, что для контроля эффективности лечения данный тест не пригоден, так как на фоне применения большинства базисных и симптоматических препаратов не происходит достоверного снижения уровня антител.

#### **Показания к назначению:**

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (целесообразно в сочетании с РФ)  
Диагностика серонегативных (по ревматоидному фактору) форм ревматоидного артрита.

В прогностических целях, при недавно развившемся ревматоидном артрите.

#### **Интерпретация результата:**

Повышение значений:

ревматоидный артрит (клиническая чувствительность - 70,6%, специфичность общая - 98,2%);

в некоторых случаях других заболеваний соединительной ткани, особенно СКВ (системная красная волчанка).