

© ВОЛКОВА М.В., КУНДЕР Е.В., РОГГЕНБУК Д.

УДК 616.72-002.77-07-097:577.216.3

DOI: 10.20333/2500136-2020-6-57-63

Диагностическое значение анти-Sa антител и антител к гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К при ревматоидном артрите

М.В. Волкова¹, Е.В. Кундер¹, Д. Роггенбук²¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск 220072, Беларусь²Бранденбургский технический университет, Зенфтенберг 101344, Германия

Цель исследования. Определить уровни и частоту встречаемости антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидного фактора (РФ), анти-Sa антител и антител к гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К (анти-гРНП К) при ревматоидном артрите (РА) и сравнить их диагностические характеристики, а также определить чувствительность и специфичность анти-Sa антител, анти-гРНП К при серонегативном РА.

Материал и методы. В исследование включено 270 пациентов с РА и 50 здоровых лиц. Уровни АЦЦП, анти-Sa, анти-гРНП К оценивали в образцах сыворотки крови пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем. Уровни РФ оценивали методом кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе.

Результаты. Уровни и частоты встречаемости всех исследованных антител у пациентов с РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности для диагностики РА имели тесты на основе определения АЦЦП – чувствительность 78,01%, специфичность 100,00%, и РФ – 70,64%, специфичность 96,97%. При серонегативном по АЦЦП и РФ РА диагностическая чувствительность определения анти-Sa антител составила 50,00%, специфичность – 96,77%, чувствительность определения анти-гРНП К антител равнялась 55,56%, специфичность – 100,00%.

Заключение. Учитывая высокую специфичность тестов на анти-Sa и анти-гРНП К антитела при серонегативном РА, они могут рассматриваться в качестве дополнительных подтверждающих диагностических тестов.

Ключевые слова: ревматология, ревматоидный артрит, аутоантитела, диагностика, серонегативный ревматоидный артрит.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Волкова МВ, Кундер ЕВ, Роггенбук Д. Диагностическое значение анти-Sa антител и антител к гетерогенному нуклеарному рибонуклеопротеину К при ревматоидном артрите. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(6):57-63. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-57-63

Diagnostic value of anti-SA antibodies and antibodies to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in rheumatoid arthritis

M.V. Volkova¹, A.V. Kunder¹, D. Roggenbuck²¹Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk 220072, Republic of Belarus²Brandenburg technical university, Cottbus-Senftenberg 101344, Germany

The aim of the research is to determine the levels and frequency of antibodies popularity to cyclic citrullinated peptide (APCCP), rheumatoid factor (RF), anti-Sa antibodies and antibodies to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (anti-gRNP K) in rheumatoid arthritis (RA) and to compare their diagnostic characteristics, and also to determine sensitivity and specificity of anti-Sa antibodies, anti-hRNP K in seronegative RA.

Material and methods. The study included 270 patients with RA and 50 healthy individuals. The levels of ACCP, anti-Sa, anti-hRNP K were assessed in blood serum samples from patients by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial test systems. RF levels were assessed by kinetic nephelometry on automatic analyzer.

Results. The levels and popularity frequency of the studied antibodies in patients with RA were significantly higher than in healthy individuals ($p < 0,05$). Tests based on ADCP detection had the highest indices of sensitivity and specificity for RA diagnosis; sensitivity - 78.01%, specificity - 100.00%, and RF - 70.64%, specificity 96.97%. In case of seronegative APCCP and RA RF, diagnostic sensitivity of anti-Sa antibodies determination was 50.00%, specificity was 96.77%, sensitivity of anti-hRNP K antibodies determination was 55.56%, and specificity was 100.00%.

Conclusion. Considering high specificity of tests for anti-Sa and anti-hRNP K antibodies in seronegative RA, they can be considered as additional confirmatory diagnostic tests.

Key words: rheumatology, rheumatoid arthritis, autoantibodies, diagnostics, seronegative rheumatoid arthritis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Volkova MV, Kunder AV, Roggenbuck D. Diagnostic value of anti-SA antibodies and antibodies to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Review.* 2020;(6):57-63. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-57-63

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, которое приводит к нетрудоспособности, инвалидности и преждев-

ременной смертности [1]. Диагностика РА осуществляется согласно критериям EULAR/ACR 2010, где важное значение приобретает определение серологических маркеров заболевания – аутоантител [1], а именно ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП).

РФ долгие годы был золотым стандартом диагностики РА [2, 3]. Однако, Европейский комитет ESCIS-IT (European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics) обращает внимание, что РФ может рассматриваться лишь как один из нескольких прогностических маркеров для обнаружения пациентов с персистирующим и/или эрозивным артритом, но не рекомендуется использовать РФ в качестве единственного диагностического маркера РА, в первую очередь, за счет его низкой специфичности [4].

АЦЦП относятся к группе антител против цитруллинированных пептидных антигенов (АЦПА) [5]. К АЦПА относятся также антитела к цитруллинированному виментину (анти-МЦВ или анти-Sa антитела), цитруллинированному фибриногену, цитруллинированной α -энолазе, цитруллинированному коллагену II типа [6]. Важное клиническое значение имеет классификация РА на два типа: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Достаточно заметить, что около 75% случаев недифференцированного артрита, сопровождающегося повышением уровня АЦЦП, в течение 3-х лет трансформируется в типичный РА [7]. Известно, что АЦЦП-позитивный РА имеет более агрессивное клиническое течение по сравнению с АЦЦП-негативным. Эти два субкласса РА являются по существу генетически двумя разными заболеваниями, однако вклад иммунологических факторов неоспорим и значителен в обоих случаях [8].

Диагностика серопозитивного РА не представляет сложностей, чего нельзя сказать о серонегативном варианте заболевания. В связи с этим продолжается поиск новых серологических маркеров, которые могут быть полезными в диагностике серонегативного по основным антителам РА [9].

Большой массив данных к настоящему времени получен по диагностическим характеристикам определения анти-МЦВ или анти-Sa [10]. Мета-анализ диагностических характеристик не выявил преимуществ анти-МЦВ перед АЦЦП, поэтому в настоящее время рекомендовано использовать анти-МЦВ в качестве тестов второй линии, при негативных результатах на АЦЦП и РФ [11]. При исследовании поражения позвоночника у анти-МЦВ-позитивных пациентов с РА оказалось, что 77 % пациентов имеют воспалительные поражения шейного отдела позвоночника, а 36% - пояснично-крестцового отдела, причем данные показатели коррелируют с агрессивностью периферического суставного синдрома [12].

Представляют интерес новые антигенные мишени при РА, например, такие как гетерогенные нуклеарные рибонуклеопротеины (гнРНП) [13]. В ходе развития аутоиммунного ответа происходит потеря толерантности и выработка аутоантител к комплексу RA33, состоящему из гнРНП A2 и его альтернативных сплайсированных вариантов B1 и B2 [13]. В когорте российских пациентов с ревматическими заболеваниями антитела к гнРНП B1 наиболее часто наблюдались у пациентов с РА (14,5%),

SpA (10,3%), системным склерозом (16,9%), СКВ (8,0%). У пациентов с РА наличие антител к гнРНП B1 коррелировало с уровнем С-реактивного белка и СОЭ [13]. В другом исследовании [14] не установлена взаимосвязи между антителами к RA33 и индексом эрозий у пациентов с СКВ, однако выявлена отрицательная зависимость между титром анти-RA33 и индексом костного отека. Аналитические характеристики аутоантител к гнРНП К (анти-гнРНП К) при РА ранее не исследовались.

Целью данной работы стало определить уровни и частоту встречаемости АЦЦП, РФ, анти-Sa антител, анти-гнРНП К антител при РА и сравнить их диагностические характеристики, а также определить чувствительность и специфичность анти-Sa антител, анти-гнРНП К при серонегативном РА.

Материал и методы

Исследование выполнено согласно принципам Хельсинкской декларации [15], по дизайну является когортным сплошным поперечным. Все пациенты подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации и использование биологического материала (сыворотки крови) в научных целях.

Для исследования была сформирована выборка из 270 пациентов с РА на основании критериев включения: наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; достоверный диагноз РА, установленный согласно классификационным критериям EULAR/ACR 2010 года [1]; возраст старше 18 лет; и критериев исключения: наличие (в настоящее время или в анамнезе) иммуновоспалительных и аутоиммунных неревматических заболеваний; использование ГКС: внутрь в дозе более 10 мг в сутки по преднизолону, пульс-терапия и внутрисуставные введения в течение последних 12 месяцев; установленный диагноз острой или обострения хронической инфекции на момент осмотра; наркомания, алкоголизм; декомпенсированные хронические неинфекционные заболевания; демиелинизирующие заболевания; злокачественные новообразования; лимфопролиферативные заболевания; трансплантация органа; беременность.

Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых добровольцев, женщин – 45 (90,0%), мужчин – 5 (10,0%). Средний возраст составил $53,12 \pm 7,67$ лет. Статистически значимых по возрасту и полу между пациентами с РА и здоровыми лицами не получено ($p > 0,05$).

Уровни АЦЦП, анти-Sa, оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкциям производителя тест-систем фирмы Euroimmun (Германия). Анти-гнРНП К оценивали в образцах сыворотки крови пациентов методом ИФА согласно инструкциям производителя тест-систем фирмы Medipan (Германия). Уровни РФ оценивали методом кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе Beckman Coulter (США).

Таблица 1

Характеристика пациентов с РА

Table 1

Characteristics of patients with RA

Признаки	Пациенты с РА, n=270
Возраст дебюта РА, лет	48,20; 95% ДИ:44,00-49,60
Возраст верификации РА, лет	49,10; 95% ДИ:47,30-52,00
Длительность РА, мес.	41,00; 95% ДИ:36,50-57,90
Длительность <12 мес., n (%)	72 (26,7)
Длительность 12-120 мес., n (%)	138 (51,1)
Длительность >120 мес., n (%)	60 (22,2)
Системные проявления, n (%)	95 (35,2)
Ремиссия, n (%)	62 (23,0)
Низкая активность, n (%)	21 (7,8)
Умеренная активность, n (%)	97 (35,9)
Высокая активность, n (%)	90 (33,3)
DAS28-CRP	4,44; 95% ДИ: 4,30-4,61
SDAI	23,88; 95% ДИ:21,42-25,68
CDAI	23,10; 95% ДИ:21,34-25,28
ФК 0, n (%)	1 (0,4)
ФК 1, n (%)	63 (23,3)
ФК 2, n (%)	187 (69,3)
ФК 3, n (%)	15 (5,6)
ФК 4, n (%)	4 (1,5)
Рентгенстадия 0, n (%)	1 (0,4)
Рентгенстадия I, n (%)	42 (15,6)
Рентгенстадия II, n (%)	132 (48,9)
Рентгенстадия III, n (%)	72 (26,7)
Рентгенстадия IV, n (%)	23 (8,5)
РФ-позитивные, n (%)	192 (71,1)
АЦЦП-позитивные, n (%)	209 (77,4)
Без терапии сБПЛС, n (%)	31 (11,5)
Метотрексат, n (%)	203 (75,2)
Доза метотрексата, мг/нед.	12,50; 95% ДИ: 10,00-12,50
Сульфасалазин, n (%)	17 (6,3)
Лефлуномид, n (%)	12 (4,4)
Гидроксихлорохин, n (%)	1 (0,4)
Комбинирование сБПЛС, n (%)	6 (2,2)
ГКС в дозе ≤10 мг в сутки, n (%)	104 (38,5)

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc, 18.11.6. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратическим отклонением (s). Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой (Me), 95% доверительным интервалом (95%ДИ), а также 25-ым и 75-ым перцентилями – 25-75%). Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Для сопоставления показателей, не имеющих нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни для независимых

переменных. Статистическая значимость различий относительных величин анализировалась по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговых корреляций Спирмена. Диагностическая точность тестов оценивалась с помощью ROC – анализа.

Результаты и обсуждение

Уровни и частота встречаемости аутоантител у пациентов с РА и здоровых лиц представлены в таблице 2.

Уровни и частота встречаемости АЦЦП при РА была значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Установлены взаимосвязи наличия АЦЦП с рентгенологической стадией РА по Штейнброкеру ($p=0,33$, $p=0,01$) и стажем болезни ($p=0,32$, $p=0,02$). Других значимых взаимосвязей с клиническими данными установлено не было.

Таблица 2

Уровни и частота встречаемости аутоантител

Table 2

Autoantibody levels and popularity frequency

Показатель	Пациенты с РА, n=270	Здоровые лица, n=50	Значимость различий
Уровень АЦЦП, ед/мл	156,00; 95%ДИ: 104,88 - 197,50 25-75%: 12,14 - 451,00	0,43; 95%ДИ: 0,33 - 0,56 25-75%: 0,33-0,56	p<0,0001
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	209 (77,4)	0 (0,0)	p<0,0001
Уровень РФ, ед/мл	56,00 95%ДИ: 41,00-64,43 25-75%: 4,80-126,98	0,00 95%ДИ:0,00-8,00 25-75%:0,00-8,00	p<0,0001
Частота встречаемости РФ, n (%)	192 (71,1)	0 (0,0)	p<0,0001
Уровень анти-Sa, ед/мл	23,61 95%ДИ: 20,81 - 30,04 25-75%: 12,32 - 49,49	0,915 95%ДИ:0,00 - 1,98 25-75%: 0,00 - 2,43	p<0,0001
Частота встречаемости анти-Sa, n (%)	163 (60,4)	1 (2,0)	p<0,0001
Уровень анти-гРНП К, ед/мл	8,05 95%ДИ:6,51 - 11,18 25-75%: 3,17 - 19,08	6,04 95%ДИ: 6,08 - 7,53 25-75%: 6,04 - 8,02	p=0,3600
Частота встречаемости анти-гРНП К, n (%)	63 (23,3)	0 (0,0)	p=0,0043

Таблица 3

Аналитические характеристики теста для диагностики РА на основе определения аутоантител

Table 3

Analytical characteristics of the test for RA diagnosis based on determination of autoantibodies

Показатель	АЦЦП	РФ	анти-Sa	анти-гРНП К
Чувствительность	78,01; 95%ДИ: 73,80 - 81,80	70,64; 95%ДИ: 66,30 - 74,70	60,53; 95%ДИ: 53,20 - 67,50	23,24; 95%ДИ: 17,40 - 30,00
Специфичность	100,00; 95%ДИ: 89,3 - 100,0	96,97; 95%ДИ: 84,2 - 99,5	90,55; 95%ДИ: 82,20 - 99,40	100,00; 95%ДИ: 8,30 - 100,00
Площадь под ROC-кривой	0,890; 95%ДИ: 0,858-0,917	0,838; 95%ДИ: 0,803-0,869	0,785; 95%ДИ: 0,73-0,84	0,616; 95%ДИ: 0,55-0,68
Стандартная ошибка	0,0201	0,0266	0,0370	0,0520
Уровень значимости	0,0001	0,0001	0,0001	0,0250

Аналитические характеристики тестов диагностики РА на основе определения аутоантител, полученные при ROC-анализе представлены в таблице 3.

Уровни и частота встречаемости АЦЦП и РФ при РА была значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Установлены взаимосвязи уровней РФ с рентгенологической стадией РА по Штейнброкеру ($\rho=0,33$, $p=0,008$), стажем болезни ($\rho=0,36$, $p=0,003$) и уровнем СРБ ($\rho=0,31$, $p=0,029$). Уровень РФ коррелировал с уровнем АЦЦП ($\rho=0,43$, $p<0,001$). Уровни и частота встречаемости анти-Sa и анти-гРНП К при РА была значимо выше по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, уровни и частоты всех исследованных антител у пациентов с РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Наибольшую частоту встречаемости имели АЦЦП, РФ и анти-Sa антитела.

Тесты на основе определения АЦЦП, РФ, анти-Sa антител, анти-гРНП К позволяют достоверно диагностировать РА. При сравнении аналитических характеристик тестов на основе определения АЦЦП, РФ, анти-Sa антител, анти-гРНП К, установлено, что площадь под ROC-кривой теста на основе АЦЦП была наибольшей и значимо превышала площадь под ROC-

кривой тестов на основе анти-Sa антител ($p=0,012$), анти-гРНП К антител ($p<0,0001$), но значимо от отличалась от площади под ROC-кривой теста на основе РФ ($p>0,05$). Площадь под ROC-кривой теста на основе РФ была значимо больше по сравнению с площадью под ROC-кривой тестов на основе анти-гРНП К антител ($p=0,001$), но не отличалась от площади под ROC-кривой теста на основе анти-Sa антител ($p>0,05$).

Таким образом, подтверждается высокая диагностическая значимость тестов на основе определения АЦЦП и РФ. Установлена сопоставимая с РФ диагностическая ценность теста на основе определения анти-Sa антител. Тесты на основе определения анти-гРНП К антител обладают меньшей диагностической ценностью, однако также являются значимыми для диагностики РА. В дальнейшем была определена их диагностическая значимость у пациентов, серонегативных по АЦЦП и РФ.

Аналитические характеристики тестов для диагностики серонегативного по АЦЦП и РФ РА на основе определения анти-Sa антител и анти-гРНП К антител, полученные при ROC-анализе представлены в таблице 4.

При сравнительной характеристике аналитических показателей тесты на основе определения анти-Sa антител, анти-гнРНП К были диагностически значимы и не различались между собой по площади под ROC-кривой ($p > 0,05$). Учитывая высокую специфичность, эти тесты могут быть использованы при серонегативном РА в качестве дополнительных подтверждающих диагностических тестов.

Для дальнейшего анализа пациенты были подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия каждого вида антител.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней аутоантител у АЦЦП-положительных и АЦЦП-негативных пациентов представлены в таблице 5.

Частота встречаемости и уровень РФ в группе АЦЦП-положительных пациентов была значимо выше, чем у АЦЦП-негативных, частоты встречаемости анти-Sa антител и анти-гнРНП К антител значимо не различались. Уровень анти-Sa антител был значимо выше при АЦЦП-положительном артрите.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней антител у РФ-положительных и РФ-негативных пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 4

Аналитические характеристики теста для диагностики серонегативного РА на основе определения анти-Sa антител и анти-гнРНП К антител

Table 4

Analytical characteristics of the test for seronegative RA diagnosis based on determination of anti-Sa antibodies and anti-gnRNP K antibodies

Показатель	анти-Sa	анти-гнРНП К
Чувствительность	50,00; 95% ДИ: 26,1 - 73,9	55,56; 95% ДИ: 35,3 - 74,5
Специфичность	96,77; 95% ДИ: 83,2 - 99,5	100,00 95% ДИ: 95,7 - 100,0
Площадь под ROC-кривой	0,734; 95% ДИ: 0,588-0,850	0,778; 95% ДИ: 0,689-0,851
Стандартная ошибка	0,0777	0,0566
Уровень значимости	0,0026	0,0001

Таблица 5

Частота встречаемости и уровни аутоантител у АЦЦП-положительных и АЦЦП-негативных пациентов

Table 5

Popularity frequency and levels of autoantibodies in ADCP-positive and ADCP-negative patients

Показатель	АЦЦП-положительные пациенты	АЦЦП-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости РФ, n (%)	192 (91,9)	22 (36,1)	$p < 0,0001$
Уровень РФ, ед/мл	71,10; 95% ДИ: 61,56-84,08; 25-75%: 25,20-140,00	0,00; 95% ДИ: 0,00-12,71; 25-75%: 0,00-32,00	$p < 0,0001$
Частота встречаемости анти-Sa, n (%)	133 (63,6)	30 (49,2)	$p > 0,05$
Уровень анти-Sa, ед/мл	27,64; 95% ДИ: 21,87-35,75; 25-75%: 13,91-52,35	15,28; 95% ДИ: 12,10-22,94; 25-75%: 7,73-30,42	$p = 0,01$
Частота встречаемости анти-гнРНП К, n (%)	43 (20,6)	18 (29,5)	$p > 0,05$
Уровень анти-гнРНП К, ед/мл	7,30; 95% ДИ: 6,34-11,25; 25-75%: 2,55-17,88	10,20; 95% ДИ: 5,90-21,83; 25-75%: 3,96-26,07	$p > 0,05$

Таблица 6

Частота встречаемости и уровни аутоантител у РФ-положительных и РФ-негативных пациентов

Table 6

Popularity frequency and levels of autoantibodies in RF-positive and RF-negative patients

Показатель	РФ- положительные пациенты	РФ-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	170 (88,5)	40 (51,3)	$p < 0,0001$
Уровень АЦЦП, ед/мл	235,00; 95% ДИ: 185,14-329,63; 25-75%: 43,83-500,00	12,00; 95% ДИ: 1,04-26,20; 25-75%: 0,00-142,56	$p < 0,0001$
Частота встречаемости анти-Sa, n (%)	116 (60,4)	44 (56,4)	$p > 0,05$
Уровень анти-Sa, ед/мл	27,42; 95% ДИ: 21,11-34,87; 25-75%: 12,42-53,28	21,84; 95% ДИ: 15,19-30,75; 25-75%: 13,84-37,91	$p > 0,05$
Частота встречаемости анти-гнРНП К, n (%)	40 (20,8)	24 (30,8)	$p > 0,05$
Уровень анти-гнРНП К, ед/мл	6,55; 95% ДИ: 5,81-10,20; 25-75%: 1,15-17,39	11,19; 95% ДИ: 7,99-15,40 25-75%: 5,98-24,67	$p > 0,05$

Частота встречаемости АЦЦП в группе РФ-позитивных пациентов была значимо выше, чем у РФ-негативных, частоты встречаемости анти-Sa антител и анти-гнРНП К антител значимо не различались.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней аутоантител у анти-Sa-позитивных и анти-Sa-негативных пациентов представлены в таблице 7.

Частоты встречаемости всех изученных антител значимо не различались у анти-Sa-позитивных и анти-Sa-негативных пациентов с РА. Уровень АЦЦП был выше у анти-Sa-позитивных пациентов ($p=0,0021$).

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней аутоантител у анти-гнРНП К-позитивных и анти-гнРНП К-негативных пациентов представлены в таблице 8.

Частоты встречаемости всех изучаемых антител значимо не различались у анти-гнРНП К-позитивных и анти-гнРНП К-негативных пациентов с РА.

Таким образом, при анализе частоты встречаемости и уровней антител при РА установлена высокая

взаимная частота встречаемости РФ и АЦЦП, что подтверждает их высокую диагностическую значимость и общее патогенетическое происхождение. При анализе частоты встречаемости и уровней антител у позитивных и негативных по анти-Sa антителам, установлены значимые различия в уровнях АЦЦП, что также указывает на общие патогенетические механизмы выработки этих антител. Анти-гнРНП К антителам установлено значимых различий, что может свидетельствовать об их независимой роли при РА.

Заключение

Уровни и частоты встречаемости АЦЦП, РФ, анти-Sa антител и анти-гнРНП К антител у пациентов с РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$).

Подтверждена высокая диагностическая значимость АЦЦП (чувствительность 78,01%, специфичность 100,00%) и РФ (чувствительность 70,64%, специфичность 96,97%).

Установлена диагностическая значимость анти-Sa антител (чувствительность 50,00%, специфичность

Таблица 7

Частота встречаемости и уровни аутоантител у анти-Sa-позитивных и анти-Sa-негативных пациентов

Table 7

Popularity frequency and levels of autoantibodies in anti-Sa-positive and anti-Sa-negative patients

Показатель	Анти-Sa-позитивные пациенты	Анти-Sa-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	134 (82,2)	76 (71,0)	$p>0,05$
Уровень АЦЦП, ед/мл	172,95; 95%ДИ:135,63-243,59 25-75%: 21,00-458,00	92,23; 95%ДИ:22,42-144,08 25-75%:6,64-162,26	$p=0,0021$
Частота встречаемости РФ, n (%)	116 (71,2)	73 (68,2)	$p>0,05$
Уровень РФ, ед/мл	64,50; 95%ДИ:39,53-84,04; 25-75%:6,00-128,70	52,10; 95%ДИ: 18,47-94,96; 25-75%:10,18-130,90	$p>0,05$
Частота встречаемости анти-гнРНП К, n (%)	44 (27,0)	18 (16,8)	$p>0,05$
Уровень анти-гнРНП К, ед/мл	8,90; 95%ДИ:6,32-13,50; 25-75%:0,00-23,73	7,48; 95%ДИ:6,25-10,57; 25-75%:5,72-14,81	$p>0,05$

Таблица 8

Частота встречаемости и уровни аутоантител у анти-гнРНП К-позитивных и анти-гнРНП К-негативных пациентов

Table 8

Popularity frequency and levels of autoantibodies in anti-gnRNP K-positive and anti-gnRNP K-negative patients

Показатель	анти-гнРНП К-позитивные пациенты	анти-гнРНП К-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	44 (69,8)	164 (79,2)	$p>0,05$
Уровень АЦЦП, ед/мл	179,00; 95%ДИ: 9,20-307,04; 25-75%: 5,40-372,75	200,00; 95%ДИ: 130,83-276,87; 25-75%: 15,68-500,00	$p>0,05$
Частота встречаемости РФ, n (%)	36 (57,1)	149 (72,0)	$p>0,05$
Уровень РФ, ед/мл	46,80; 95%ДИ: 4,12-93,84; 25-75%: 0,00-125,00	58,60; 95%ДИ: 34,47-81,29; 25-75%: 11,20-130,40	$p>0,05$
Частота встречаемости анти-Sa, n (%)	44 (69,8)	119 (57,5)	$p>0,05$
Уровень анти-Sa, ед/мл	29,07; 95%ДИ:20,59-39,36; 25-75%:15,87-61,99	22,71; 95%ДИ:18,00-29,78; 25-75%:9,28-49,10	$p>0,05$

96,77%), анти-гРНП К антител (чувствительность 55,56%, специфичность 100,00%) при серонегативном по АЦЦП и РФ РА. Учитывая высокую специфичность, эти тесты могут быть использованы при серонегативном РА в качестве дополнительных подтверждающих диагностических тестов.

Отсутствие значимых различий по уровням и частотам встречаемости анти-гРНП К антител при серопозитивном и серонегативном РА свидетельствует об их независимой от АЦЦП и РФ патогенетической роли и требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A J, Funovits J, Felson D T, Birnbaum NS, Burmester G R, Bykerk V P, Cohen M D, Combe B, Costenbader K H, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes J M W, Hobbs K, Huizinga T W J, Kavanaugh A, Kay J, Kvien T K, Laing T, Mease P, Ménard H A, Moreland L W, Naden RL, Pincus T, Smolen J S, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak P P, Upchurch K S, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010; 62(9): 2569–2581.
2. Rantapää-Dahlqvist S, W de Jong B A, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij W J. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(10): 2741–2749.
3. Schellekens GA, Visser H, de Jong, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij W J. The diagnostic proper B A ties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and Rheumatism*. 2000; 43(1):1555–1563.
4. Nielsen SF, Boijesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;(45). Accessed April 04,2019. <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5244>. long
5. Nijenhuis S, Zendman AJW, Vossenaar ER, Pruijn GJM, van Venrooij WJ. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2004;350(1/2):17–34.
6. Van der Woude D, Toes RE. The contribution of autoantibodies to post-translationally modified proteins to inflammatory arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29(2):195–200.
7. van Gaalen F A, Linn-Rasker S P, van Venrooij W J, de Jong B A, Breedveld F C, Verweij C L, Toes R E M, Huizinga T W J. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(3): 709–715.
8. Daha NA, Toes RE. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(4):202–203.

9. De Winter L. New autoantibodies as biomarkers for early and seronegative rheumatoid arthritis [abstract OP0181]. Presented at: EULAR 2013, the Annual Congress of the European League Against Rheumatism; Madrid, Spain; June 14, 2013. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(3):114.

10. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph P E, Fredenhagen G, Berg W, Feis E, Burmester G-R. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56(8):2503–2511.

11. Lee Y H, Bae S-C, Song G G. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2015; 74(10):911–918.

12. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy H-A A, Elbeblawy M M S. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2010;(3):33–42.

13. Maslyanskiy A, Lazareva N, Olinek P, Schierack P, Hentschel C, Cuccato J, Bogdanov DP, Lapin S V, Roggenbuck D. Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in Russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Journal of Immunology Research*. 2014:516593.

14. Valai A. The RNA binding domains of hnRNP K contain major autoepitopes targeted by patients with SLE and other autoimmune diseases. 12th International Congress of Immunology (ICI) and 4th Annual Conference of FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) Montreal, Quebec, Canada, 18–23 July 2004. Montreal, 2004. Abstr. 1148.

15. Idanpaan-Heikkilä J. E. Ethical principles for the guidance of physicians in medical research – the Declaration of Helsinki. *Bulletin. World Health Organization*. 2001; 79(4): 279.

Сведения об авторах

Волкова Маргарита Васильевна, д.м.н., доцент, Белорусская медицинская академия последипломного образования; адрес: Республика Беларусь, 220072, Минск, Бровки 3/3; тел.: +375 44 777 39 00; e-mail margovolkova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8572-9252>

Кундер Елена Владимировна, д.м.н., профессор, Белорусская медицинская академия последипломного образования; адрес: Республика Беларусь, 220072, Минск, Бровки 3/3; тел.: +375 29 677 82 20; e-mail elsid7@mail.ru

Роггенбук Дирк, д.м.н., профессор, Бранденбургский технический университет, адрес: Германия, 101344, Коттбус-Зенфтенберг; тел.: 49-33708-4417-57; e-mail d.roggenbuck@medipan.de

Author information

Margarita V. Volkova, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Belarusian medical academy of postgraduate education; Address: Brovki 3/3, Minsk, Republic of Belarus 220072; Phone: +375 44 777 39 00; e-mail margovolkova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8572-9252>

Alena V. Kunder, Dr. Med. Sci., Professor, Belarusian medical academy of postgraduate education; Address: Brovki 3/3, Minsk, Republic of Belarus 220072; Phone: +375 29 677 82 20; e-mail elsid7@mail.ru

Dirk Roggenbuck, Dr. Med. Sci., Professor, Brandenburg technical university; Address: Cottbus-Senftenberg, Germany 101344; Phone: 49-33708-4417-57; e-mail d.roggenbuck@medipan.de

Дата поступления 23.11.2020 г.

Дата рецензирования 24.11.2020 г.

Принята к печати 03.12.2020 г.

Received 23 November 2020

Revision Received 24 November 2020

Accepted 03 December 2020