

# РОЛЬ ХРЯЩЕВОГО ОЛИГОМЕРИЧЕСКОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕИНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

## Ключевые слова:

хрящевой олигомерический матриксный протеин, ранний ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

**Резюме.** В работе рассмотрены современные подходы в диагностике раннего ревматоидного артрита, изучены значимые взаимосвязи между показателями суставной деструкции и ключевыми провоспалительными цитокинами, сформулированы перспективные диагностические критерии.

Ревматоидный артрит (РА) является гетерогенным заболеванием с различным характером прогрессирования деструкции суставного хряща и активности воспалительного процесса. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) являются общепринятыми маркерами диагностики раннего РА [1]. Наличие этого вида антител высокоспецифично для РА, они определяются у 60–70% пациентов на ранних стадиях заболевания и ассоциируются с повышенным риском прогрессирования суставного поражения [2]. Ранее в качестве предиктора РА использовался ревматоидный фактор (РФ), который определялся на этапе установления диагноза РА [3]. Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют о наличии повышенного уровня анти-ЦЦП у этих же пациентов ранее клинической манифестации заболевания [4]. При обследовании доноров у ряда лиц случайно выявлены повышенные уровни анти-ЦЦП, в дальнейшем у большинства из них развился РА [5, 6]. В одном из недавно проведенных исследований концентрация плазменных провоспалительных цитокинов повышалась в случае выявления в крови повышенного уровня анти-ЦЦП, что предшествовало развитию клиники РА [7].

Хрящевой олигомерический матриксный протеин (ХОМП) является неколлагеновым матриксным протеином, который экспрессируется преимущественно в хрящевой ткани, но также может выделяться из сухожилий, подверженных повышенному давлению, синовиальных и дермальных фибробластов [8]. Важно, что большое количество циркулирующего в крови ХОМП при РА с большой долей вероятности образуется в результате разрушения суставных хрящей [9]. Повышение уровня ХОМП в плазме крови и синовиальной жидкости является маркером повышенной хрящевой реорганизации [10, 11]. У большинства, но не у всех, первично обследованных пациентов с ранним РА концентрации ХОМП в плазме крови ассоциированы с суставной деструкцией при дальнейшем динамическом наблюдении [12–14]. Динамика изменений хрящевой ткани у лиц с ранним РА изучена недостаточно.

Цель исследования — изучение уровня анти-ЦЦП, концентрации ХОМП у пациентов с ранним РА, а также установление взаимосвязи между данными показате-

лями с целью использования изучаемых показателей в качестве диагностических критериев раннего РА.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 65 пациентов (37 женщин, 28 мужчин, средний возраст —  $48,2 \pm 1,8$  года), у которых диагностирован РА согласно приведенным критериям [15]. Длительность заболевания у обследованных лиц от первых признаков не превышала 3 мес. В контрольную группу были включены 24 практически здоровых лица (без клинических признаков поражения костно-суставной системы), сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Всем участникам проводили исследование лабораторных показателей крови (анти-ЦЦП, ХОМП) методом иммуноферментного анализа согласно прилагаемым к диагностическим наборам инструкциям.

Для оценки суставных изменений хряща проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) на аппарате «I-Open» (0,36 Тл). Анализировали изображение области кисти и запястья ведущей руки, полученное с помощью приставки для изучения области запястья (Medical Devices).

По результатам лабораторных исследований пациенты с РА были разделены на следующие группы в зависимости от уровня изучаемых показателей: 1-ю группу составил 31 человек (13 мужчин, 18 женщин) с наличием анти-ЦЦП, во 2-ю группу вошли 20 человек (9 мужчин и 11 женщин) с отсутствием анти-ЦЦП и повышенным уровнем ХОМП  $>15$  Ед/л, 3-ю группу составили 14 человек (6 мужчин и 8 женщин) с отсутствием анти-ЦЦП и нормальным уровнем ХОМП в плазме крови —  $<15$  Ед/л. Контрольное исследование состояния хрящевых структур у лиц основной и контрольной групп проводили через 12 мес наблюдения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS Inc. 16.0. Достоверность различий независимых выборок определяли с использованием непараметрического критерия Mann — Whitney, при сопоставлении в параллельных рядах применяли Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Таблица 1

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Количество	65	24
Возраст на время начала РА, лет	48,2±2,1	–
РФ-положительные на момент диагностики РА, %	68	–
Анти-ЦЦП – положительные, %	31	2
ХОМП, Ед/л	13,7±0,3	6,2±0,2*
СОЭ	35,4±1,2	3,2±0,1*

\*Различия в сравнении с основной группой достоверные ( $p < 0,05$ ).

Как видно из приведенных данных, у пациентов основной группы отмечено значительно более высокие значения ХОМП, СОЭ, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса, связанного с изменением в метаболизме хрящевой ткани.

При разделении пациентов основной группы в зависимости от уровня анти-ЦЦП, ХОМП и дальнейшем визуальном анализе томограмм (табл. 2) выяснено, что при первичном обследовании количество пациентов, у которых выявлены эрозии, было максимальным в 1-й группе, во 2-й и 3-й группах соотношение таких лиц было сопоставимым. Среднее количество эрозий также было существенно больше у пациентов с повышенным уровнем анти-ЦЦП, в то время, как при отсутствии этого вида антител (2-я и 3-я группы) число эрозий было минимальным. Более чаще в 1-й группе наблюдалось наличие воспалительных изменений, проявлявшихся синовитами и тендинитами.

Таблица 2

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Анти-ЦЦП-положительные, %	31±2,59	18±1,88 $p_{1-2} < 0,01$	12±1,17 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
ХОМП, Ед/л	11,8±0,73	15,3±0,62 $p_{1-2} < 0,01$	8,4±0,94 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Частота выявления эрозий исходно/через 12 мес, %	48/90 $\chi^2=10,93$ $p < 0,01$	10/65 $\chi^2=10,67$ $p < 0,01$	10/32 $\chi^2=0,76$ $p=0,383$
Количество эрозий исходно/через 12 мес, п	8,04±0,28/ 18,11±0,71 $p_{n-12} < 0,01$	2,21±0,23/ 15,42±0,68 $p_{n-12} < 0,001$	3,14±0,42/ 7,08±0,55 нд
Частота выявления синовитов и тендинитов исходно/через 12 мес, %	51/81 $\chi^2=4,61$ $p < 0,05$	32/71 $\chi^2=4,9$ $p < 0,05$	21/36 $\chi^2=0,18$ $p=0,676$

$p_{1-2}$  – уровень значимости различий при парном сравнении соответствующих групп;  $p_{n-12}$  – уровень значимости различий при сравнении исходных значений (частот) и после 12-месячного периода наблюдения; нд – недостоверно.

После контрольного исследования, проведенного через 12 мес, отмечена следующая динамика. В 1-й группе установлено увеличение количества пациентов с выявленными эрозиями до 90%, более выраженная динамика отмечена во 2-й группе, где чис-

ло пациентов с эрозиями увеличилось почти в 6 раз. В 3-й группе через 1 год наблюдения количество этих пациентов было в 2 раза меньше в сравнении со 2-й группой. Подобные результаты получены для количества эрозий. Если в 1-й группе среднее число эрозий увеличилось с 8 до 18, то во 2-й группе отмечено 7-кратное увеличение, что практически в 2 раза больше, чем в 3-й группе. При оценке числа лиц с выявленными признаками синовитов и тендинитов также наиболее прогрессирующая динамика отмечена среди пациентов, включенных во 2-ю группу.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В проведенном исследовании показана роль оценки содержания в плазме крови анти-ЦЦП, ХОМП как прогностических факторов развития РА. Статистический анализ полученных данных выявил взаимосвязь между повышенной концентрацией ХОМП и прогрессированием суставных изменений у пациентов с РА, у которых отсутствовало повышение уровня анти-ЦЦП в плазме крови.

Согласуются с настоящим исследованием результаты изучения доклинической стадии РА у пациентов с повышенным титром анти-ЦЦП, у которых выявлена взаимосвязь последнего с прогрессированием суставных изменений по данным рентгенологического исследования после установления диагноза [16]. Это свидетельствует о том, что активность патологических процессов, ведущих к деструкции суставных структур, повышена задолго до развития клинической картины заболевания. Повышенная реорганизация суставного хряща может служить очень ранним маркером повреждения хрящевой поверхности по данным рентгенологического исследования. По данным ряда исследований показано, что у большинства лиц с таким ранними изменениями, как повышение уровня ХОМП при отсутствии повышения анти-ЦЦП, в дальнейшем развивался РА.

Использование иммуноферментного метода измерения содержания ХОМП в крови позволяет определить его концентрации в плазме крови, в то же время не может провести анализ содержания отдельных фрагментов ХОМП. Поэтому определение повышенной концентрации ХОМП у пациентов с отсутствием анти-ЦЦП может отражать суммарное содержание фрагментов ХОМП, которые свидетельствуют о явлениях реорганизации хрящевой ткани, одной из причин чего может быть развитие РА.

В исследовании японских авторов показано, что эрозии кости, наблюдаемые при помощи МРТ-исследования, связаны с более высокими концентрациями ХОМП, в то же время отмечено, что ХОМП в сыворотке крови имел тенденцию быть ниже среди пациентов с наличием анти-ЦЦП, чем при его отсутствии [17]. В нашем исследовании также видно, что при наличии анти-ЦЦП нет выраженного роста содержания в плазме крови ХОМП. Подобные результаты получены в исследовании европейских авторов [18, 19]. Взаимоотношения между уровнем ХОМП и анти-ЦЦП требуют дальнейшего изучения.

ния на более ранних этапах доклинического периода РА, а также в процессе наблюдения пациентов после установления диагноза.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ранним РА выявлены такие изменения, как повышение содержания в плазме крови анти-ЦЦП, ХОМП.

2. У лиц с ранним РА и отсутствием анти-ЦЦП при высоких значениях ХОМП выявлена наибольшая динамика прогрессирования суставных изменений по данным МРТ.

3. Изучение уровня ХОМП у лиц с отсутствием повышения уровня анти-ЦЦП может быть использовано в качестве диагностического критерия раннего периода РА.

Перспективным направлением данной работы является анализ влияния ранней патогенетически обусловленной терапии на процессы реорганизации хрящевой ткани у лиц с РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A. et al.** (2004) Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1085–1089.
2. **van Venrooij W.J., van Beers J.J., Pruijn G.J.** (2004) Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1143: 268–285.
3. **Aho K., Heliövaara M., Maatela J. et al.** (1991) Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 18: 1282–1284.
4. **Rantapää-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E. et al.** (2003) Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 2741–2749.
5. **Nielen M.M., van Schaardenburg D., Reesink H.W. et al.** (2004) Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.*, 50: 380–386.
6. **Jørgensen K.T., Wiik A., Pedersen M. et al.** (2008) Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 860–866.
7. **Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J. et al.** (2010) Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 62: 383–391.
8. **Hochberg M.C., Silman A.J., Smolen J.S. et al.** (2007) *Rheumatology*. Fourth edition. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, p. 79–88.
9. **Firestein G.S., Panayi G.S., Wollheim F.A. et al.** (2006) Biomarkers for cartilage and bone in rheumatoid arthritis. In: Firestein G.S., Panayi G.S., Wollheim F.A. *Rheumatoid Arthritis: New Frontiers in Pathogenesis and Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, Oxford, p. 301–313.
10. **Saxne T., Heinegård D.** (1992) Cartilage oligomeric matrix protein: a novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br. J. Rheumatol.*, 31: 583–591.
11. **Tseng S., Reddi A.H., Di Cesare P.E.** (2009) Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a biomarker of arthritis. *Biomark Insights*, 4: 33–44.
12. **Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K. et al.** (2005) Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 196–201.
13. **Young-Min S., Cawston T., Marshall N. et al.** (2007) Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis

and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum.*, 56: 3236–3247.

14. **Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al.** (2009) Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J. Rheumatol.*, 36: 266–272.

15. **Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al.** (1988) The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315–324.

16. **Berglin E., Johansson T., Sundin U. et al.** (2006) Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 453–458.

17. **Fujikawa K., Kawakami A., Tamai M. et al.** (2009) High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J. Rheumatol.*, 36: 1126–1129.

18. **Mullazehi M., Klareskog L., Wick M.C. et al.** (2007) High levels of serum cartilage oligomeric matrix protein (comp) in early rheumatoid arthritis (ra) associate with anti-cyclic citrullinated peptide (ccp)-negative and anti-collagen type II (cii) positive disease and with low Level activity during follow-up. *Arthritis Rheum.*, 56: S719–S720.

19. **Christensen A.F., Junker P., Lindegaard H. et al.** (2009) Different cartilage oligomeric matrix protein (COMP) patterns in untreated anti-CCP positive and negative rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.*, 60: S141.

## РОЛЬ ХРЯЦОВОГО ОЛІГОМЕРИЧНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕЇНУ В РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

**Д.Г. Рекалов**

**Резюме.** У статті висвітлено сучасні підходи у діагностиці раннього ревматоїдного артриту, вивчено взаємозв'язок між показниками суглобової деструкції та ключовими прозапальними цитокинами, сформульовано перспективні діагностичні критерії.

**Ключові слова:** хрящовий олігомеричний матриксний протеїн, ранній ревматоїдний артрит, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду.

## ROLE OF SERUM CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN IN EARLY DIAGNOSTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**D.G. Rekalov**

**Summary.** We studied current approaches in diagnostics of early rheumatoid arthritis, meaningful associations between joint cartilage destruction indexes and key proinflammatory cytokines are presented, perspective diagnostic criteria are formulated.

**Key words:** cartilage oligomeric matrix protein, early rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide.

### Адрес для переписки:

Рекалов Дмитрий Геннадиевич  
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Национальный научный центр  
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины