

Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений

С.В. Гуляев[✉], Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Ревматоидный фактор (РФ) стал первым лабораторным признаком ревматоидного артрита и одним из первых серологических маркеров, традиционно использующихся в ревматологии для диагностики аутоиммунных заболеваний. В историческом очерке представлены подробности открытия РФ, сделанного Э. Волером и Г. Роузом в разное время и независимо друг от друга. Отражены различные методы определения РФ, а также современные представления о частоте его выявления и диагностической значимости при различных заболеваниях.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, ревматоидный артрит, исторический обзор, Ваалер, Роузе

Для цитирования: Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В. Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений. Терапевтический архив. 2023;95(5):444–446. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202200

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Rheumatoid factor: study history and concept evolution

Sergei V. Guliaev[✉], Leonid A. Strizhakov, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Rheumatoid factor became the first laboratory marker of rheumatoid arthritis and one of the first serological markers used to recognize the major autoimmune diseases. Details of the discovery with special regard to contribution of E. Waaler and H. Rose are presented in this historical review. Same assays used to exam the rheumatoid factor, its frequency and modern view on diagnostic significance in different diseases are described in this article.

Keywords: rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, historical review, Waaler, Rose

For citation: Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV. Rheumatoid factor: study history and concept evolution. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(5):444–446. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202200

Многие фундаментальные открытия, сделанные в медицине, нередко становились результатом удачного стечения обстоятельств или простой наблюдательности исследователя. Одним из ярких тому примеров по праву следует считать открытие ревматоидного фактора (РФ), ставшего первым лабораторным признаком ревматоидного артрита (РА) и первым серологическим маркером в ревматологии в целом [1].

Первое описание РФ связано с именем норвежского врача Э. Волера (E. Waaler) (рис. 1), который в 1937 г. в период своей рутинной лабораторной практики с реакцией Вассермана обратил внимание на неожиданный результат теста у больного РА, сыворотка которого при взаимодействии с бараньими эритроцитами, сенсibilизированными кроличьей антисывороткой, вызывала их агглютинацию [2]. Реакция Вассермана представляет собой разновидность реакции связывания комплемента, где в качестве реагентов выступают кардиолипиновый антиген

(экстракт бычьего сердца), сыворотка испытуемого, комплемент и индикаторная система, состоящая из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки. К тому времени реакция Вассермана использовалась для скрининга сифилиса уже около 30 лет и подобные артефакты у больных РА наверняка могли наблюдать многие врачи, лаборанты, учитывая относительно высокую распространенность данного заболевания. Тем не менее Волер оказался первым, кто придал этому значение и доказал, что агглютинация бараньих эритроцитов не зависела от присутствия кардиолипинового антигена и комплемента, но была связана с присутствием в сыворотке больного особого агглютинирующего фактора (АФ), предположительно принадлежащего фракции глобулинов.

Дальнейшее изучение этого феномена при РА показало, что фактор, активирующий агглютинацию бараньих эритроцитов, выявляется у 35% больных [3], о чем было доложено на 3 Международном конгрессе по микро-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(925)504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. клиники им. Е.М. Тареева. ORCID: 0000-0002-7232-4640

[✉]Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Leonid A. Strizhakov. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

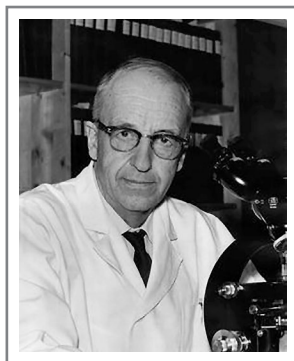


Рис. 1. Э. Волер, норвежский бактериолог и иммунолог.

Fig. 1. E. Waaler, Norwegian bacteriologist and immunologist.

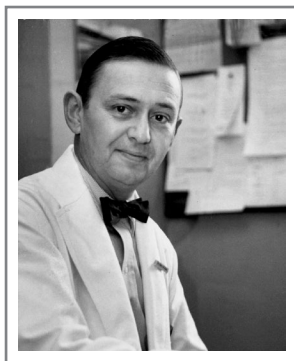


Рис. 2. Г. Роуз, американский бактериолог.

Fig. 2. H.M. Rose, American bacteriologist.

биологии, прошедшем в Нью-Йорке в 1939 г. К сожалению, ориентируясь на невысокую частоту ассоциации АФ с РА (35%), Волер сделал поспешный вывод об отсутствии у метода какой-либо диагностической ценности [3], в результате чего на его сообщение не было обращено должного внимания.

Возможно, относительно низкая частота выявления АФ, по данным Волера, была связана с большой гетерогенностью группы обследованных им больных, куда в силу некорректной дифференциальной диагностики могли войти пациенты, страдающие серонегативными спондилоартритами [2]. К сожалению, Вторая мировая война и фашистская оккупация Норвегии в 1940 г. не позволили Волеру продолжить изучение АФ при РА. В конечном итоге результаты его прогрессивных работ остались незамеченными для мирового медицинского сообщества и были преданы временному забвению.

«Второе дыхание» тема изучения РФ обрела в 1948 г., спустя 12 лет после его первого описания, благодаря работам американского ученого Г. Роуза (H. Rose) (рис. 2), который в то время активно занимался диагностикой риккетсиозов с использованием реакции связывания комплемента. В январе 1948 г. события в лаборатории Г. Роуза разворачивались по сходному сценарию: его величество случай распорядился так, что сотрудница лаборатории, занимавшаяся постановкой реакции, страдала РА. Работая с инфицированным материалом, она заразилась риккетсиозом и при исследовании своей сыворотки на антитела к риккетсиям неожиданно обнаружила ее способность вызывать агглютинацию sensibilizированных бараньих эритроцитов [3]. О необычной находке было доложено Г. Роузу, и после серии экспериментов с сыворотками больных РА установлено, что неизвестный АФ присутствовал у большинства пациентов с активной формой болезни [3]. В мае 1948 г. Г. Роуз и соавт. сообщили о значимой ассоциации РА с АФ [4], что вскоре было подтверждено другими авторами [5–7].

Уже в 1957 г. реакция агглютинации бараньих эритроцитов в модификации Г. Роуза вошла в перечень первых диагностических критериев РА [8], разработанных Американской ассоциацией ревматизма (старое название – Американская коллегия ревматологов), а при пересмотре этих критериев в 1958 г. впервые использован термин «ревматоидный фактор» [9]. С этого времени термин прочно закрепился в литературе, а метод его выявления с использо-

ванием sensibilizированных бараньих эритроцитов стал широко использоваться в клинической практике, получив эпоним реакции Волера–Роуза. Примечательно, что Волер и Роуз никогда не встречались друг с другом для обсуждения результатов своих исследований, хотя Волер дважды пытался навестить Роуза, будучи в Нью-Йорке в 1953 и 1964 г. [2].

В дальнейшем для выявления РФ стали использовать более чувствительную модификацию реакции Волера–Роуза – латекс-тест, в котором вместо бараньих эритроцитов применялись sensibilizированные иммуноглобулином (Ig)G человека частицы латекса [10]. Обе реакции оценивали наиболее высокое разведение сыворотки (титр), вызывающее видимую агглютинацию, и относились к полуквантитетным методам оценки уровня РФ.

В конце 1950-х годов появились первые работы, пролившие свет на природу РФ и молекулярные механизмы реакций, лежащих в основе лабораторных методов его выявления. Так, установлено, что РФ представляет собой аутоантитело к γ -глобулину [11], которое реагирует с Fc-фрагментом IgG человека [12]. Кроме этого, показано, что в большинстве случаев РФ представлен Ig класса IgM, реже – антителами других классов [13].

В последующие десятилетия совершенствовались лабораторные методы выявления РФ, появились более точные, количественные методы оценки его уровня: нефелометрия, турбидиметрия, а также твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), результаты которых выражаются в международных единицах (МЕ/мл) [14]. Иммуноферментный анализ, в отличие от других, позволяет идентифицировать изотипы РФ (IgM/IgG/IgA) [15], что представляется важным, поскольку именно РФ класса IgM считают классическим и рекомендуют использовать в настоящее время в качестве лабораторного маркера РА [16].

За прошедшие 80 с лишним лет частота выявления и клиническое значение РФ при РА хорошо изучены. По данным разных авторов, РФ выявляется у 60–80% больных РА [17] и имеет не только диагностическую, но и большую прогностическую значимость. Высокие титры РФ ассоциируются с более агрессивным течением болезни, более высоким риском структурных повреждений суставов и внесуставных системных проявлений [17]. Представляют интерес данные о том, что субклиническая продукция РФ может наблюдаться за много лет до клинической манифестации болезни [18].

Вместе с тем специфичность РФ в настоящее время считается недостаточно высокой в силу его частого обнаружения при многих других заболеваниях, имеющих разную этиологию. Так, высокий уровень РФ закономерно наблюдается при болезни Шегрена и смешанной криоглобулинемии, в то время как относительно низкие титры РФ могут присутствовать при целом ряде ревматических болезней, а также заболеваниях инфекционного генеза [19]. Кроме этого, РФ в низких титрах выявляется у 5% здоровых людей молодого возраста и у 10–25% лиц старше 70 лет, не имеющих явных признаков аутоиммунной патологии [19]. Показано, что у здоровых лиц РФ, как правило, представлен низкоаффинными полиреактивными антителами класса IgM [19], которые вырабатываются поликлональными В-лимфоцитами в ответ на их транзиторную стимуляцию различными антигенами, в частности бактериальным липополисахаридом и вирусами [19]. Предполагается, что в подобных ситуациях продукция РФ может выполнять защитную функцию, способствуя более эффективной элиминации иммунных комплексов [19].

Заключение

Спустя 80 лет после своего открытия РФ остается важным серологическим маркером РА, который по-прежнему широко используется в диагностике этого заболевания и является одним из его важных прогностических инструментов. Тем не менее важно помнить, что гиперпродукция РФ ассоциируется не только с РА, но и с широким кругом других заболеваний различной этиологии, что может создавать известные трудности при проведении дифференциальной диагностики, особенно в случае наличия в клинической картине болезни суставного синдрома. Накопленный к настоящему времени опыт может свидетельствовать о том, что наличие РФ в сыворотке крови может отражать не только патологические, но и саногенетические процессы, что, по-видимому, определяется спецификой и интенсивностью этиологических факторов, проводящих к его продукции, и требует вдумчивого подхода к интерпретации данного лабораторного феномена.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АФ – агглютинирующий фактор
РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Darrah E, Rosen A, Andrade F. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, eds. *Firestein & Kelley's textbook of rheumatology*. Eleven ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2021.
2. Fraser KJ. The Waaler–Rose Test: anatomy of the eponym. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18(1):61–71. DOI:10.1016/0049-0172(88)90035-2
3. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1939. *APMIS*. 2007;115(5):422–38. DOI:10.1111/j.1600-0463.2007.apm_682a.x
4. Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948;68(1):1–6. DOI:10.3181/00379727-68-16375
5. Sulkin SE, Pike RM, Coggeshall HC. Specificity of differential sheep cell agglutination test in rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;70(3):475–9. DOI:10.3181/00379727-70-16964
6. Jawetz E, Hook EV. Differential sheep cell agglutination test in rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1949;70(4):650–3. DOI:10.3181/00379727-70-17023
7. Dordick JR, Wasserman MM. The differential sheep cell agglutination test in arthritis. *Am J Clin Pathol*. 1950;20(6):526–9. DOI:10.1093/ajcp/20.6.526
8. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(1):118–25. DOI:10.1136/ard.16.1.118
9. A Committee of the American Rheumatism Association. Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: 1958 revision by a committee of the American Rheumatism Association. *Ann Rheum Dis*. 1959;18(1):49–51. PMID: 13650459; PMCID: PMC1007378
10. Plotz CM, Singer JM. The latex fixation test. I. Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1956;21(6):888–92. PMID: 13372565
11. Edelman GM, Kundel HG, Franklin EC. Interaction of the rheumatoid factor with antigen-antibody complexes and aggregated gamma globulin. *J Exp Med*. 1958;108(1):105–20. DOI:10.1084/jem.108.1.105
12. Osterland CK, Harboe M, Kunkel HG. Anti-gamma-globulin factors in human sera revealed by enzymatic splitting of anti-Rh antibodies. *Vox Sang*. 1963;8:133–52. DOI:10.1111/j.1423-0410.1963.tb03290.x
13. Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(1):65–71. DOI:10.1136/ard.46.1.65
14. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний «Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 2015. *Современная ревматология*. 2015;9(4):25–36 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25–36 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-4-25-36
15. Dorner RW, Alexander RL Jr, Moore TL. Rheumatoid factors. *Clin Chim Acta*. 1987;167(1):1–21. DOI:10.1016/0009-8981(87)90080-5
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81. DOI:10.1002/art.27584
17. Hoffmann MH, Trouw LA, Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, eds. *Rheumatology*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.
18. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380–6. DOI:10.1002/art.20018
19. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727–34. DOI:10.1155/2013/726598



Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.01.2023

OMNIDOCUTOR.RU