

О.Б. Яременко
Г.М. Микитенко

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, активність хвороби.

КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АНТИТІЛ ДО ЦИКЛІЧНОГО ЦИТРУЛІНОВАНОГО ПЕПТИДУ

Резюме. Мета. Встановити залежність між наявністю, титром антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) та клініко-лабораторними характеристиками ревматоїдного артриту (РА).

Методи дослідження. Обстежені 147 хворих на РА, середній вік яких становив $53 \pm 1,0$ року, тривалість хвороби — $18,4 \pm 3,18$ міс. Переважали (78,9%) особи жіночої статі. Ранній РА (≤ 2 років) відзначали у 120 (81,6%) випадків, 77 (52,4%) осіб були серопозитивними за ревматоїдним фактором (РФ), 94 (64%) — за анти-ЦЦП. У всіх хворих визначали показники суглобового статусу; рівні С-реактивного білка (СРБ) та РФ методом латекс-аглютинації, титр анти-ЦЦП методом ELISA.

Результати. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями анти-ЦЦП, з одного боку, та СРБ ($r=0,37$; $p<0,001$), загальною оцінкою пацієнтом свого стану (ЗОС) ($r=0,33$; $p<0,001$), шкалою активності хвороби DAS28/DAS ($r=0,38/0,39$; $p<0,001$) — з іншого. Кореляційний зв'язок між титром РФ та всіма показниками активності хвороби був слабким. Активність хвороби за DAS28/DAS у хворих з анти-ЦЦП(+) -варіантом РА була вищою ($4,18 \pm 0,08/6,32 \pm 0,11$) порівняно з анти-ЦЦП(-) ($3,49 \pm 0,12/5,27 \pm 0,18$; $p<0,001$). Частота виявлення системних проявів була вищою у хворих з анти-ЦЦП(+)-варіантом РА (54,2% проти 30,2%; $p<0,01$). У структурі позасуглобових проявів у обох групах переважали ревматоїдні вузлики (26,5 та 20,7% відповідно). Загальнонотрофічний синдром та лімфаденопатію виявляли значно частіше у анти-ЦЦП(+)-пацієнтів (18 та 12 осіб) порівняно з альтернативною групою (3 та 1 хворий відповідно; $p<0,05$).

Висновки. Наявність у крові пацієнтів з РА анти-ЦЦП асоціюється з вищою активністю хвороби порівняно з анти-ЦЦП(-)-варіантом. Рівень анти-ЦЦП краще, ніж титр РФ, корелює з активністю РА як за сумарною шкалою активності хвороби DAS/DAS28, так і за окремими її складовими: ЗОС за ВАШ; рівнем СРБ. Частота виявлення позасуглобових проявів у анти-ЦЦП(+)-хворих вища, ніж у анти-ЦЦП(-).

ВСТУП

Наявність ревматоїдного фактора (РФ) у сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит (РА) належить до одного із класифікаційних критеріїв хвороби Американської колегії ревматологів (Arnett F.C. et al., 1988). Проте специфічність цього тесту для РА достатньо низька, а його чутливість лінійно залежить від тривалості захворювання. Так, у перші 6 міс РФ виявляють лише у 15–43% пацієнтів. Нещодавно введений у клінічну практику новий імунологічний тест — визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) — значно підвищив ефективність лабораторної діагностики РА на ранніх стадіях. ЦЦП — аномальний білок, що містить нестандартну амінокислоту цитрулін. У нормі цитрулін, звичайний метаболіт організму, не інкорпорується у пептид під час його синтезу. Процес цитрулінування,

тобто формування цитрулінвмісних білків, відбувається лише шляхом посттрансляційної модифікації аргінінових залишків під дією ферменту пептидиларгініндеїмінази. Вперше антитіла до цитрулінвмісних пептидів — антиперинуклеарний фактор — описані R.L. Nienhuis та E. A. Mandema в 1964 р. Назва агента вибрана за місцем його розміщення — у кератогіалінових гранулах навколо ядра клітин слизової оболонки порожнини рота людини. У 1979 р. В. Young та співавтори виявили цитрулінвмісні антикератинові антитіла в сироватці крові хворих на РА. Пізніше G.A. Schellekens та співавтори (1998), а також E. Girbal-Neuhauser та співавтори (1999) встановили, що вищезазначені антитіла специфічно зв'язують філагрин, головною антигенною детермінантою якого для цих антитіл є цитрулін. Проте підстав вважати цитрулінвмісний філагрин однією з патогенетичних ланок у розвитку

РА недостатньо, оскільки в суглобах філагрин не виявляють, а отже, антитіла, що реагують з цим білком, лише відображають перехресну імунологічну реакцію. На думку деяких дослідників (Masson-Bessiere C. et al., 2001; Koivula M.K. et al., 2005), можливими справжніми імуногенами при РА є цитруліновані α - та β -ланцюги фібрину в синовіальній тканині, цитрулінований білок віментин та пептиди у складі колагену I і II типу. За результатами проведених клінічних досліджень (Kastbom A. et al., 2004) встановлено, що анти-ЦЦП виявляють у крові пацієнтів з РА задовго до появи перших проявів хвороби, а визначений титр антитіл залишається незмінним протягом принаймі перших 3–5 років захворювання. Таким чином, значення анти-ЦЦП у патогенезі РА дискутується. На сьогодні домінуючою є їх діагностична роль. Розглядається прогностичне значення анти-ЦЦП. За даними K. Forslind, M. Almen та співавторів (2004) рівень анти-ЦЦП корелює з активністю РА та швидкістю рентгенологічної деструкції суглобів. A. Kastbom, G. Strandberg та співавтори (2004) схиляються до думки про доцільність розглядати анти-ЦЦП-позитивних (анти-ЦЦП(+))-пацієнтів як окрему імунологічну групу з відмінними клініко-лабораторними характеристиками РА. Інші дослідники (Berglin E. et al., 2006; Tamai M. et al., 2006), аналізуючи показники активності на ранніх стадіях РА, такого взаємозв'язку та залежності не простежують.

Мета дослідження — вивчення залежності між наявністю, титром антитіл до ЦЦП та клініко-лабораторними характеристиками РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі Миського ревматологічного центру Олександрівської міської клінічної лікарні обстежені 147 хворих на РА до початку базисної терапії та призначення планового лікування глюкокортикоїдами. Діагноз встановлювали згідно з класифікаційними критеріями хвороби Американської колегії ревматологів (Arnett F.C. et al., 1988). Серед обстежених переважали жінки (116 (78,9%)), середній вік пацієнтів становив $53,0 \pm 1,0$ року. Тривалість хвороби до моменту включення в дослідження становила в середньому $18,4 \pm 3,18$ міс. Ранній РА (≤ 2 років) діагностовано у 120 (81,6%) пацієнтів, у тому числі з тривалістю хвороби < 1 року — у 91 (62%), < 6 міс — у 76 (51,7%), < 3 міс — у 49 (33,3%) учасників дослідження.

У всіх хворих визначали показники суглобового статусу: кількість болючих, набряклих суглобів, тривалість ранкової скутості, загальна оцінка пацієнтом болю (ЗОБ) та свого стану (ЗОС), оцінка лікарем загального стану пацієнта (ЗОЛ) за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний та біохімічний аналіз крові, визначення рівнів С-реактивного білка (СРБ) та РФ методом латекс-аглютинації, оцінку титру анти-ЦЦП методом ELISA (діагностична межа ≥ 15 ум. од./мл). Для характеристики активності РА використовували

шкалу активності хвороби DAS28 (з включенням у формулу для розрахунку як значення ШОЕ, так і СРБ), згідно з якою високої активності відповідають $> 5,1$ бала, помірній $> 3,2 - \leq 5,1$, низькій $\leq 3,2$. Статистичну обробку даних проводили за допомогою варіаційної статистики з обчисленням критерію Стюдента для оцінки вірогідності різниці середніх величин; критерію χ^2 , зокрема з поправкою Йейтса для частотних показників; кореляційного аналізу із застосуванням показника Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. При використанні критерію χ^2 для оцінки достовірності різниці користувалися табличними значеннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Активність хвороби (за DAS28 з використанням СРБ) у більшості пацієнтів (102 (69,4%)) була високою ($> 5,1$ бала), помірну активність відзначали у 39 (26,5%), низьку — у 6 (4,1%) осіб; в середньому — $5,94 \pm 0,10$ бала. Серед обстежених 77 (52,4%) осіб були позитивними за РФ, 94 (64%) — за анти-ЦЦП.

За даними аналізу частоти РФ- та анти-ЦЦП-позитивності у хворих з різною тривалістю РА встановлено, що у пацієнтів з тривалістю хвороби < 3 міс РФ виявляли у 38,8% випадків, анти-ЦЦП — у 40,8%, < 6 міс — у 50% та 55,3%, < 1 року — у 49,4 та 57,1%, < 2 років — у 50,8 та 63,3%, > 2 років — у 59,3 та 66,6% випадків відповідно. Тобто частота виявлення як РФ, так і анти-ЦЦП зростає лінійно залежно від тривалості хвороби, проте є дещо вищою для анти-ЦЦП (рис. 1). Отримані результати не суперечать міжнародним даним, відповідно до яких чутливість анти-ЦЦП, зокрема при ранньому РА, не поступається РФ (Avouac J. et al., 2006), а на думку деяких авторів є навіть вищою порівняно з РФ (van Ventrooij W.J. et al., 2002).

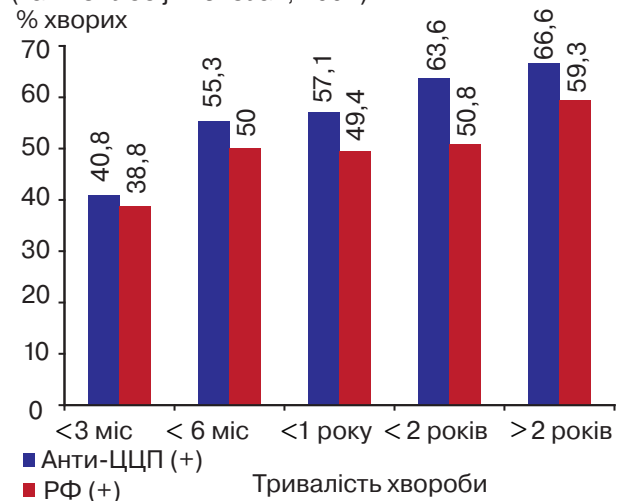


Рис. 1. Частота анти-ЦЦП- та РФ-позитивності у хворих з різною тривалістю РА

Серед 94 хворих з наявністю анти-ЦЦП були 70 (74,5%) РФ(+)-пацієнтів та 24 (25,5%) — РФ(-). У 53 хворих без анти-ЦЦП РФ виявлено у 14 (26,4%) і відповідно 39 (73,6%) пацієнтів були серонегативними за РФ. З іншого боку, серед 77 РФ(+)-хворих були 66 (85,7%) анти-ЦЦП(+) та 11 (14,3%) —

анти-ЦЦП(-)-пацієнтів. 70 хворих із серонегативним варіантом РА розподілялися за наявності анти-ЦЦП на позитивних — 28 (40%) та негативних — 42 (60%) пацієнтів (рис. 2). Отже, чутливість анти-ЦЦП для РА є дещо вищою порівняно з РФ, оскільки у анти-ЦЦП(+)-хворих РФ виявляється рідше (74,5%) порівняно з частотою виявлення анти-ЦЦП у РФ(+)-пацієнтів (85,7%; $p>0,05$). Водночас у серонегативних за РФ пацієнтів анти-ЦЦП визначають частіше (40%) порівняно з частотою виявлення РФ у анти-ЦЦП-негативних хворих (26,4%; $p>0,05$). Наведені результати загалом зіставні з даними, отриманими іншими авторами (van Venrooij W.J. et al., 2002).

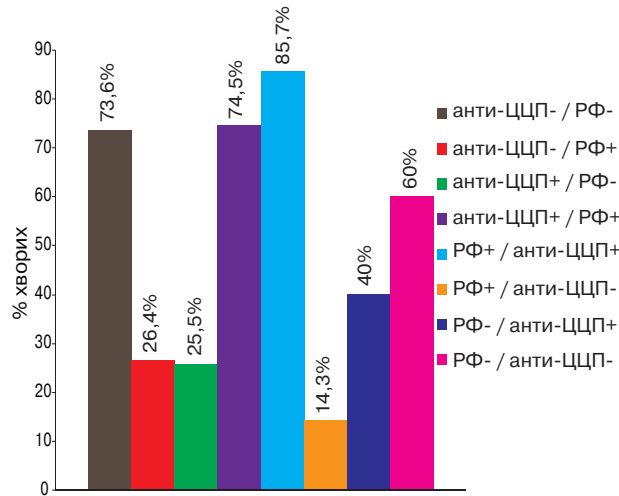


Рис. 2. Співвідношення між частотою виявлення анти-ЦЦП та РФ у хворих на РА

У результаті проведеного кореляційного аналізу (табл. 1) встановлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями анти-ЦЦП, з одного боку, та СРБ ($r=+0,37$), ЗОС ($r=+0,33$) — з іншого, а також між рівнем анти-ЦЦП та шкалами DAS28/DAS, що включали у формулу СРБ ($r=0,38/0,39$) чи ШОЕ ($r=0,25/0,31$). Кореляційний зв'язок між титром РФ та усіма показниками активності хвороби був слабким.

Групи, утворені залежно від наявності анти-ЦЦП, були зіставними за віком, статтю, тривалістю хвороби. Так, середній вік анти-ЦЦП(+)-хворих становив $51,5 \pm 1,12$ року, анти-ЦЦП(-) — $54,7 \pm 1,72$ року; тривалість хвороби становила відповідно $22,2 \pm 4,81$ та $11,9 \pm 2,08$ міс ($p>0,05$). При порівнянні показників активності РА у двох групах (табл. 2) встановлено, що в анти-ЦЦП(+)-пацієнтів були достовірно вищими кількість набряклих суглобів (на 27,3%), ЗОС (на 18,5%), ЗОЛ (на 14,4%), ШОЕ (на 39,4%), СРБ (на 185%) та обидва варіанти шкал DAS28 і DAS (на 12,4–19,9%). Таким чином, наявність анти-ЦЦП асоціюється з вищою активністю РА (як за сумарними показниками, так і окремими їх складовими), що підтвердили і результати наведеного вище кореляційного аналізу. Подібні результати отримали також інші дослідники (Kastbom A. et al., 2004), хоча в деяких роботах (Schellekens G.A. et al., 1998; Berglin E. et al., 2006) такого зв'язку не спостерігали.

Таблиця 1
Кореляційний зв'язок між рівнем анти-ЦЦП, титром РФ та показниками активності РА

Показник	Рівень анти-ЦЦП, г	Сила зв'язку	p	Титр РФ, г	Сила зв'язку	p
ШОЕ	0,22	Слабка	<0,05	0,27	Слабка	<0,01
СРБ	0,37	Середня	<0,001	0,27	Слабка	<0,01
РФ	0,27	Слабка	<0,01	—	—	—
Анти-ЦЦП	—	—	—	0,27	Слабка	<0,01
Тривалість ранкової скутості	0,06	Слабка	>0,05	-0,11	Слабка	>0,05
Кількість болючих суглобів	0,17	Слабка	>0,05	0,25	Слабка	<0,01
Кількість набряклих суглобів	0,18	Слабка	>0,05	-0,01	Слабка	>0,05
ЗОБ	0,14	Слабка	>0,05	-0,03	Слабка	>0,05
ЗОС	0,33	Середня	<0,001	0,06	Слабка	>0,05
ЗОЛ	0,21	Слабка	<0,05	0,06	Слабка	>0,05
DAS28 (ШОЕ)	0,25	Слабка	<0,01	0,15	Слабка	>0,05
DAS (ШОЕ)	0,31	Середня	<0,001	0,19	Слабка	<0,05
DAS28 (СРБ)	0,38	Середня	<0,001	0,24	Слабка	<0,01
DAS (СРБ)	0,39	Середня	<0,001	0,26	Слабка	<0,01

Таблиця 2
Показники активності РА у хворих з анти-ЦЦП(+)- та анти-ЦЦП(-)-варіантами хвороби

Показник	Анти-ЦЦП(+) (n=94)	Анти-ЦЦП(-) (n=53)
Тривалість ранкової скутості, хв	$182,7 \pm 22,7$	$153,1 \pm 26,4$
Кількість болючих суглобів	$14,5 \pm 0,74$	$12,7 \pm 0,97$
Кількість набряклих суглобів	$9,57 \pm 0,62$	$7,52 \pm 0,79^*$
ЗОБ, мм	$60,4 \pm 1,78$	$56,7 \pm 2,76$
ЗОС, мм	$59,5 \pm 1,42$	$50,2 \pm 1,85^{***}$
ЗОЛ, мм	$58,7 \pm 1,32$	$51,3 \pm 2,15^{**}$
ШОЕ, мм/год	$29,7 \pm 1,48$	$21,3 \pm 1,59^{***}$
СРБ, мг/л	$175,3 \pm 15,0$	$61,5 \pm 16,5^{***}$
DAS28 (ШОЕ)	$4,01 \pm 0,07$	$3,51 \pm 0,12^{***}$
DAS (ШОЕ)	$5,97 \pm 0,11$	$5,31 \pm 0,16^{**}$
DAS28 (СРБ)	$4,18 \pm 0,08$	$3,49 \pm 0,12^{***}$
DAS (СРБ)	$6,32 \pm 0,11$	$5,27 \pm 0,18^{***}$

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ порівняно з пацієнтами з анти-ЦЦП(+)-варіантом хвороби.

Майже у половини обстежених (67 (45,6%)) виявляли ті чи інші позасуглобові прояви РА. Частота виявлення системних проявів була вищою у хворих з анти-ЦЦП(+) (51 (54,2%)) порівняно з анти-ЦЦП(-)-варіантом хвороби (16 (30,2%); $p<0,01$). У структурі позасуглобових проявів переважали ревматоїдні вузлики (36 (24,5%)), які виявляли у 25 осіб з анти-ЦЦП(+)- та 11 — з анти-ЦЦП(-)-варіантом РА ($p>0,05$). Загальноотрофічний синдром (лихоманка і/чи схуднення) та лімфаденопатія спостерігалися значно частіше у анти-ЦЦП(+)-пацієнтів (18 та 12 осіб відповідно) порівняно з альтернативною групою (у 3 та 1 хворого, обидва $p<0,05$). За частотою інших системних проявів (пневмоніт, плеврит, нефропатія, нейропатія, синдром Шегрена) суттєвих відмінностей між групами не було. Середні значення анти-ЦЦП були дещо вищими у хворих із системними проявами: $134,5 \pm 15,5$ проти $102,2 \pm 12,6$ ум. од./мл у хворих без системних проявів ($p>0,05$). Середній рівень РФ був майже вдвічі вищим у пацієнтів з позасуглобовими проявами РА: $212,5 \pm 36,7$ проти $111,6 \pm 23,4$ ум. од./мл ($p<0,05$). Отже, наявність анти-ЦЦП асоціюється з високою активністю хвороби з позасуглобовими проявами, що, можливо, свідчить про певну патогенетичну роль анти-ЦЦП у розвитку системних проявів РА. Отримані нами результати підтверджують дані інших авторів (Turesson C. et al., 2007), згідно з якими присутність анти-ЦЦП асоціюється з наявністю

системних проявів хвороби. Однак, на думку L. De Rycke та співавторів (2004), переконливого зв'язку між наявністю анти-ЦЦП та позасуглобових проявів РА немає. Відмінності у точках зору, ймовірно, пов'язані з різницею у критеріях відбору пацієнтів для дослідження. Так, L. De Rycke та співавтори (2004) включали у дослідження пацієнтів із системними проявами РА, що спостерігалися в будь-який період хвороби, в тому числі в анамнезі, водночас нами та С. Turesson і співавторами (2007) обстежувались виключно хворі з наявністю системних проявів на час проведення дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Частота виявлення як анти-ЦЦП, так і РФ лінійно зростає залежно від тривалості хвороби.
2. Наявність у крові хворих анти-ЦЦП асоціюється з вищою активністю РА порівняно з анти-ЦЦП-негативним варіантом хвороби.
3. Рівень анти-ЦЦП краще, ніж титр РФ, корелює з активністю РА як за сумарною шкалою активності хвороби DAS/DAS28, так і за окремими її складовими: ЗОС за ВАШ; рівнем СРБ.
4. У хворих з наявністю анти-ЦЦП позасуглобові прояви РА виявляють значно частіше, насамперед за рахунок загальнотрофічного синдрому та лімфаденопатії.

ЛІТЕРАТУРА

- Arnett F.C., Edworthy S., Bloch D.A. et al.** (1988) The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 31: 315–324.
- Avouac J., Gossec L., Dougados M.** (2006) Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 845–851.
- 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.
- Forslind K., Almen M., Eberhardt K. et al.** (2004) Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1090–1095.
- GirbalNeuhauser E., Durieux J.J., Arnaud M. et al.** (1999) The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis associated antifilaggrin autoantibodies are post-translationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J. Immunol.*, 162: 585–594.
- Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T.** (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.
- Koivula M.K., Aman S., Karjalainen A. et al.** (2005) Are there autoantibodies reacting against citrullinated peptides derived from type I and type II collagens in patients with rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1443–1450.
- Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E. et al.** (2001) The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the α - and β -chains of fibrin. *J. Immunol.*, 166: 4177–4184.
- Nienhuis R.L., Mandema E.A.** (1964) New serum factor in patients with rheumatoid arthritis, the antiperinuclear factor. *Ann. Rheum. Dis.*, 23: 302–305.
- De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E. et al.** (2004) Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1587–1593.
- Schellekens G.A., de Jong B.A., van der Hoogen F.H. et al.** (1998) Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 101: 273–281.
- Tamai M., Kawakami A., Uetani M. et al.** (2006) The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 133–134.
- Turesson C., Jacobsson L.T.H., Sturfelt G. et al.** (2007) Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 59–64.
- van Venrooij W.J., Hazes J.M., Visser H.** (2002) Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth. J. Med.*, 60: 383–388.
- Young B., Mallya R.K., Leslie R.D. et al.** (1979) Anticeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *BMJ.*, 11: 97–99.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АНТИТЕЛ К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛИНОВОМУ ПЕПТИДУ

О.Б. Яременко, А.Н. Микитенко

Резюме. Цель. Определить зависимость между наличием, титром антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП) и клинико-лабораторными характеристиками ревматоидного артрита (РА).

Методы исследования. Обследованы 147 больных РА, средний возраст которых составил $53 \pm 1,0$ года, продолжительность болезни — $18,4 \pm 3,18$ мес. Преобладали (78,9%) лица женского пола. Ранний РА (≤ 2 лет) отмечали в 120 (81,6%) случаях, 77 (52,4%) лиц были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ), 94 (64%) — по анти-ЦЦП. У всех больных определяли показатели суставного статуса; уровни С-реактивного белка (СРБ) и РФ методом латекс-агглютинации, титр анти-ЦЦП методом ELISA.

Результаты. Установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнями анти-ЦЦП, с одной стороны, и СРБ ($r=0,37$; $p<0,001$), общей оценкой пациентом своего состояния (ООС) ($r=0,33$; $p<0,001$), шкалой активности болезни DAS28/DAS ($r=0,38/0,39$; $p<0,001$) — с другой. Корреляционная связь между титром РФ и всеми показателями активности болезни была слабой. Активность болезни по DAS28/DAS у больных с анти-ЦЦП(+)-вариантом РА была выше ($4,18 \pm 0,08/6,32 \pm 0,11$) по сравнению с анти-ЦЦП(-) ($3,49 \pm 0,12/5,27 \pm 0,18$; $p<0,001$). Частота определения системных проявлений была выше у больных с анти-ЦЦП(+)-вариантом РА (54,2% против 30,2%; $p<0,01$). В структуре внесуставных проявлений в обеих группах преобладали ревматоидные узелки (26,5 и 20,7% соответственно). Общетрофический синдром и лимфаденопатию выявляли значительно чаще у анти-ЦЦП(+)-пациентов (18 и 12 человек) по сравнению с альтерна-

тивної групою (3 і 1 больної відповідно; $p < 0,05$).

Висновки. Наявність в крові пацієнтів з РА анти-ЦЦП асоціюється з високою активністю хвороби порівняно з анти-ЦЦП(-) варіантом. Рівень анти-ЦЦП краще, ніж титр РФ, корелює з активністю РА як по сумарній шкалі активності хвороби DAS/DAS28, так і по окремим її складовим: ООС по ВАШ, рівнем СРБ. Частота визначення внесугнальних проявів у анти-ЦЦП(+)-больних вище, ніж у анти-ЦЦП(-).

Ключові слова: ревматоїдний артрит, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, активність хвороби.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODIES

O.B. Iaremenko, G.M. Mikitenko

Summary. Objective. To assess the connection between presence, titre of antibodies against cyclic citrullinated peptides (anti-CCP antibodies) and clinical, laboratory characteristics of rheumatoid arthritis (RA).

Methods. 147 disease-modifying antirheumatic drugs-naive patients with RA (81,6% with early RA) were studied. Mean age at inclusion was $53 \pm 1,0$ years and mean disease duration was $18,4 \pm 3,18$ month. 78,9% of the patients were women; 52,4% were positive for rheumatoid factor (RF) and 64% were positive for anti-CCP antibodies. Disease activity (painful joints counts, swollen joints counts, duration of morning stiffness, general patient's assessment of pain level and his health, general doctor's assessment of patient's health by visual analogue scale – VAS, erythrocyte sedimentation rate – ESR, C-reactive protein), RF and anti-CCP antibodies levels were determined. Anti-CCP antibodies were measured using enzyme immunoassays (positive level ≥ 15 U/ml). RF was analysed by reaction of agglutination (positive level ≥ 24 U/ml). Erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein was measured using standard laboratory methods. Patients with and without anti-CCP antibodies were well matched for age, sex and duration of RA.

Results. The median positive correlation was found between anti-CCP antibodies levels and C-reactive protein levels ($r=0,37$; $p < 0,001$); patient's assessment of his health by VAS ($r=0,33$; $p < 0,001$), disease activity score – DAS28/DAS ($r=0,38/0,39$; $p < 0,001$), whereas correlation between RF levels and any clinical or laboratory inflammatory markers was weak. Patients with anti-CCP antibodies had significantly higher disease activity by DAS28/DAS ($4,18 \pm 0,08/6,32 \pm 0,11$) versus anti-CCP-negative patients ($3,49 \pm 0,12/5,27 \pm 0,18$; $t=4,69/4,88$; $p < 0,001$). Patients with anti-CCP antibodies had also higher swollen joints counts ($9,57 \pm 0,62$ vs $7,52 \pm 0,79$; $p < 0,05$); patient's assessment of his health by VAS ($59,5 \pm 1,42$ vs $50,2 \pm 1,85$ mm; $p < 0,001$), ESR ($29,7 \pm 1,48$ vs $21,3 \pm 1,59$ mm/h, $p < 0,001$), C-reactive protein levels ($175,3 \pm 15,0$ vs $61,5 \pm 16,5$ mg/l; $p < 0,001$). The extra-articular manifestations were detected in 54,2% of patients with anti-CCP antibodies versus 30,2% of patients without anti-CCP antibodies ($p < 0,01$). Anti-CCP levels also tended to be higher in patients with extra-articular RA ($p > 0,05$). The most frequent extra-articular manifestations were rheumatoid nodules (36 patients), without significant difference between anti-CCP-positive (26,5%) and anti-CCP-negative patients (20,7%). Fever, weight loss and lymphadenopathy were found more often in anti-CCP-positive patients (18 and 12 patients versus 3 and 1 patients; $p < 0,05$).

Conclusion. Presence of anti-CCP antibodies is associated with higher disease activity. The titre of anti-CCP antibodies is related to disease severity, but titre of RF isn't related to RA activity. Anti-CCP antibodies is associated with extra-articular RA. This suggests a role for anti-CCP antibodies in the pathogenesis of extra-articular RA. Fever, weight loss and lymphadenopathy are more often in anti-CCP-positive patients revealed.

Key words: rheumatoid arthritis, antibodies against cyclic citrullinated peptides, disease activity.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01004, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 2
E-mail: yarob@mail.ru