

О.Б. Яременко, Г.М. Микитенко

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

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ТА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ АНТИТІЛ ДО ЦИКЛІЧНОГО ЦИТРУЛІНОВАНОГО ПЕПТИДУ ТА РЕВМАТОЇДНОГО ФАКТОРУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Резюме

На підставі даних первинного обстеження та 2-річного спостереження за 147 хворими на ревматоїдний артрит (РА) встановлено, що частота виявлення як антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП), так і ревматоїдного фактору (РФ) лінійно зростає залежно від тривалості хвороби. Наявність у крові хворих анти-ЦЦП асоціюється з вищою порівняно з РФ активністю РА, більшою частотою появи позасуглобових проявів і гіршою клінічною та рентгенологічною відповіддю на лікування.

Ключові слова

Ревматоїдний артрит, антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду, ревматоїдний фактор, клінічна значущість, прогностична значущість.

Наявність ревматоїдного фактору (РФ) у сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит (РА) належить до одного із класичних класифікаційних критеріїв хвороби. Однак недостатня чутливість і специфічність РФ для ранньої діагностики РА [5] спонукала до пошуку нових більш ефективних маркерів захворювання. Останніми роками виділено низку аутоантитіл, які тісно корелюють із РА: антикератинові антитіла, антиперинуклеарний фактор, антитіла до РА-33-антигену, антицитруліновані антитіла тощо. На сьогодні одним із найбільш значущих (у діагностичному та прогностичному відношенні) маркерів РА можна вважати антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) – групу аутоантитіл, що взаємодіють із синтетичними пептидами, які містять атипичну амінокислоту – цитрулін [4]. Цитруліновані пептиди являють собою посттрансляційну модифікацію залишків аргініну [15]. Цитрулінування синовіальних білків – активний процес, який відбувається як під час фізіологічних процесів, відіграючи роль у процесах диференціації й апоптозу, так і під час запалення. На сьогодні в механізмі розвитку РА цитрулінований пептид, який у великій кількості нагромаджується в запаленій синовіальній оболонці суглобів, відносять до ймовірних патологічних індукторів утворення антитіл до цитруліно-

ваних пептидів. Визначення антитіл до цитрулінованих білків започаткувало нову віху в ранній лабораторній діагностиці РА.

Згідно з результатами останніх досліджень, специфічність анти-ЦЦП при діагностиці РА на ранніх стадіях становить 75-90%, тоді як РФ виявляється лише в 15-43% хворих у перші 6 місяців захворювання [3]. Встановлено, що анти-ЦЦП виявляються в крові хворих на РА задовго до появи перших проявів хвороби, а визначений титр антитіл залишається незмінним протягом, принаймні, перших 3-5 років захворювання [1, 2].

Значення анти-ЦЦП у патогенезі РА дискутується. На нинішній час беззаперечною є їх діагностична роль. Так, у 2010 році Американська колегія ревматологів та Європейська антиревматична ліга спільно переглянули та доповнили класифікаційні критерії РА, включивши до їх переліку виявлення анти-ЦЦП у крові хворих, що підвищило частоту ранньої діагностики РА та дозволило якомога раніше розпочинати базисну терапію (БТ) [11].

Розглядається прогностичне значення анти-ЦЦП. За даними зарубіжних авторів [2, 6, 7, 8], рівень анти-ЦЦП краще, ніж РФ, корелює з активністю РА та швидкістю рентгенологічної деструкції суглобів. Інші дослідники висловлюють думку про високу вірогідність розвитку РА в здорових осіб та при недиференційованому артриті за наявності в їх крові анти-ЦЦП [3].

© О.Б. Яременко, Г.М. Микитенко

Kastbom A., Strandberg G. та співавт. [2] схилилися до думки про доцільність розглядати анти-ЦЦП-позитивних (анти-ЦЦП(+)) пацієнтів як окрему імунологічну групу з відмінними клініко-лабораторними характеристиками РА. Інші дослідники [9, 10, 16], аналізуючи показники активності на ранніх стадіях РА, такого взаємозв'язку та залежності не простежують.

Метою нашого дослідження було порівняти клінічну та прогностичну значущість анти-ЦЦП та РФ при РА.

Матеріали та методи

Обстежено 147 хворих на РА до початку БТ та призначення планового лікування глюкокортикоїдами. Серед обстежених переважали жінки (116 осіб, 78,9%), середній вік пацієнтів становив $53,0 \pm 1,0$ рік. Тривалість хвороби до моменту включення в дослідження становила в середньому $18,4 \pm 3,18$ місяців. Ранній РА (≤ 2 років) діагностовано в 120 хворих (81,6%), у тому числі з тривалістю хвороби до 1 року – у 91 хворого (62%), до 6 місяців – у 76 хворих (51,7%), до 3 місяців – у 49 осіб (33,3%).

У всіх хворих визначали показники суглобового статусу: кількість болючих, набряклих суглобів, тривалість ранкової скруті, 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 аналізи крові, визначення рівнів С-реактивного білка (СРБ) та РФ методом латекс-аглютинації, оцінку наявності та титру анти-ЦЦП методом ELISA (діагностична межа – ≥ 15 U/ml). Для характеристики активності РА використовували шкалу активності хвороби DAS28 (із включенням у формулу для розрахунку як значення ШОЕ, так і СРБ), згідно з якою високої активності відповідають $>5,1$ балів, помірній – $>3,2 - \leq 5,1$, низькій – $\leq 3,2$, або шкалу DAS.

Протягом 2-річного періоду спостереження хворі приймали один із чотирьох варіантів БТ: метотрексат у дозі 7,5-15 мг/тиж, лефлуномід у дозі 20 мг/д, сульфасалазин у дозі 2 г/д чи комбіновану БТ (різні комбінації зазначених препаратів та амінохінолінових похідних (делагіл/плаквеніл)).

Ефективність лікування в анти-ЦЦП-позитивних та анти-ЦЦП-негативних хворих оцінювали через 2 роки за динамікою DAS28 та рентгенологічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде; розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників (Δ DAS28, Δ рентгенологічного рахунку). Визначали також взаємозв'язок між наявністю, рівнем анти-ЦЦП та відповіддю на лікування.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента для оцінки значимості різ-

ниці середніх величин; критерію χ^2 , у т.ч. з поправкою Йетса, для частотних показників; кореляційного аналізу із застосуванням показника Пірсона; предиктори прогресування РА визначали за результатами багатофакторного лінійного регресійного аналізу. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Активність хвороби (за DAS28 із використанням СРБ) у більшості пацієнтів (102 особи, 69,4%) була високою ($>5,1$ балів), помірною активністю спостерігалася в 39 осіб (26,5%), низька – у 6 (4,1%); у середньому – $5,94 \pm 0,10$ бали. Серед обстежених позитивними за РФ були 77 осіб (52,4%), за анти-ЦЦП – 94 (64%).

Аналізуючи частоту РФ- та анти-ЦЦП-позитивності у хворих із різною тривалістю РА, встановлено, що в пацієнтів із тривалістю хвороби до 3 місяців РФ виявлявся в 38,8% випадків, анти-ЦЦП – у 40,8% випадків, до 6 місяців – у 50% та 55,3%, до 1 року – у 49,4% та 57,1%, до 2 років – у 50,8% та 63,3%, більше 2 років – у 59,3% та 66,6% випадків відповідно. Тобто частота виявлення як РФ, так і анти-ЦЦП зростала лінійно залежно від тривалості хвороби, проте була дещо вищою для анти-ЦЦП (рис. 1). Отримані результати не суперечать міжнародним даним, згідно з якими чутливість анти-ЦЦП, зокрема при ранньому РА, не поступається РФ [3], а на думку деяких авторів, є навіть вищою порівняно з РФ [17].

Серед 94 хворих із наявністю анти-ЦЦП було 70 РФ(+) пацієнтів (74,5%) та 24 (25,5%) – РФ(-). У 53 хворих із відсутністю анти-ЦЦП РФ виявлявся в 14 хворих (26,4%) і, відповідно, 39 пацієнтів (73,6%) були серонегативними за РФ. З іншого боку, серед 77 РФ(+) хворих було 66 (85,7%) анти-ЦЦП(+) та 11 (14,3%) анти-ЦЦП(-) пацієнтів. 70 хворих із серонегативним (за РФ) варіантом РА розподілялись за наявністю анти-ЦЦП на позитивних – 28 осіб (40%), негативних – 42 хворих (60%) (рис. 2). Отже, чутливість анти-ЦЦП для РА є дещо вищою порівняно з РФ, оскільки в анти-ЦЦП(+) хворих РФ виявляється рідше (у 74,5%) порівняно з частотою виявлення анти-ЦЦП у РФ(+) пацієнтів (85,7%, $p > 0,05$). Водночас у серонегативних за РФ пацієнтів анти-ЦЦП визначаються частіше (у 40%) порівняно з частотою виявлення РФ у анти-ЦЦП-негативних хворих (26,4%, $p > 0,05$). Наведені результати загалом співпадають із даними, отриманими іншими авторами [10, 17].

За результатами проведеного кореляційного аналізу (табл. 1) встановлено статистично значимий 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.

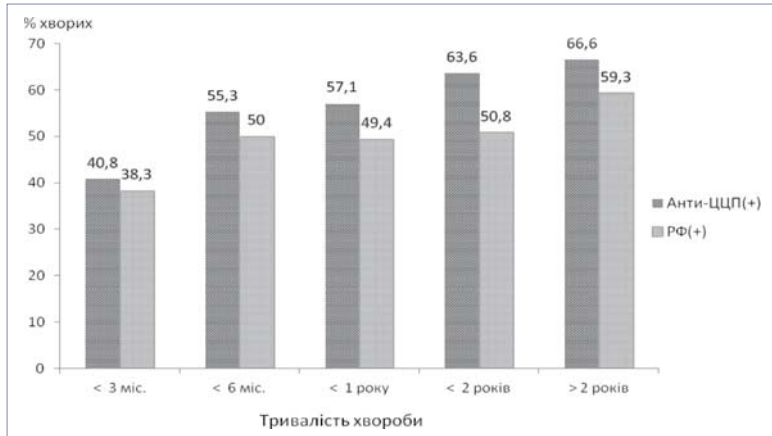


Рис. 1. Частота анти-ЦЦП- та РФ-позитивності у хворих із різною тривалістю РА

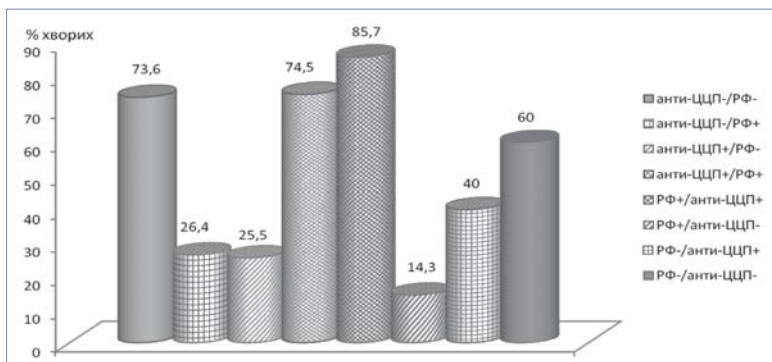


Рис. 2. Співвідношення між частотою виявлення анти-ЦЦП та РФ у хворих на РА

Групи хворих, утворені залежно від наявності анти-ЦЦП, були співставними за віком, статтю, тривалістю хвороби. Так, середній вік анти-ЦЦП(+) хворих становив $51,5 \pm 1,12$ років, анти-ЦЦП(-) – $54,7 \pm 1,72$ років; тривалість хвороби – відповідно $22,2 \pm 4,81$ та $11,9 \pm 2,08$ місяців ($p > 0,05$). При порівнянні показників активності РА у двох групах хворих (табл. 2) встановлено, що в анти-ЦЦП(+) пацієнтів були статистично значимо 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), на що вказували і результати наведеного вище кореляційного аналізу.

Подібні результати отримали й інші дослідники [2], хоча в деяких роботах [4, 9] такого зв'язку не спостерігали.

Майже в половині обстежених пацієнтів (67 осіб, 45,6%) спостерігалися ті чи інші позасуглобові прояви РА. Частота виявлення системних проявів була вищою у хворих з анти-ЦЦП(+) (у 51 особи, 54,2%) порівняно з анти-ЦЦП(-) варіантом хвороби (у 16 осіб, 30,2%, $p < 0,01$). У структурі позасуглобових проявів переважали ревматоїдні вузлики (у 36 хворих, 24,5%), які виявлялись у 25 осіб з анти-ЦЦП(+) та 11 – з анти-ЦЦП(-) варіантом РА ($p > 0,05$). Загальнотрофічний синдром (лихоманка і/чи схуднення) та лімфаденопатія спостерігалися значно частіше в 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 $102,2 \pm 12,6$ U/ml у хворих без системних проявів ($p > 0,05$). Середній рівень РФ був майже вдвічі вищим у пацієнтів із позасуглобовими проявами РА: $212,5 \pm 36,7$ проти $111,6 \pm 23,4$ U/ml ($p < 0,05$).

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

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(С-РБ)	+0,38	середня	<0,001	+0,24	слабка	<0,01
DAS(С-РБ)	+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 скрутості, хв	182,7±22,7	153,1±26,4
Кількість болючих суглобів	14,5±0,74	12,7±0,97
Кількість набряклих суглобів	9,57±0,62	7,52±0,79*
ЗОБ, мм	60,4±1,78	56,7±2,76
ЗОС, мм	59,5±1,42	50,2±1,85***
ЗОЛ, мм	58,7±1,32	51,3±2,15**
ШОЕ, мм/год	29,7±1,48	21,3±1,59***
СРБ, мг/л	175,3±15,0	61,5±16,5***
DAS28(ШОЕ)	4,01±0,07	3,51±0,12***
DAS(ШОЕ)	5,97±0,11	5,31±0,16**
DAS28(СРБ)	4,18±0,08	3,49±0,12***
DAS(СРБ)	6,32±0,11	5,27±0,18***

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з хворими з анти-ЦЦП(+) варіантом хвороби

Таблиця 3. Кореляційний зв'язок між рівнем анти-ЦЦП і відповіддю на лікування

Показник	Рівень анти-ЦЦП, г	Сила зв'язку	p
DAS28(ШОЕ)	+0,37	середня	<0,05
Δ DAS28(ШОЕ)	-0,26	слабка	<0,05
DAS28(СРБ)	+0,41	середня	<0,05
Δ DAS28(СРБ)	-0,27	слабка	<0,05
DAS(ШОЕ)	+0,26	слабка	<0,05
Δ DAS(ШОЕ)	+0,01	слабка	>0,05
DAS(СРБ)	+0,31	середня	<0,05
Δ DAS(СРБ)	-0,17	слабка	>0,05
Рентгенологічний рахунок	+0,32	середня	<0,05
Δ рентгенологічного рахунку	+0,52	середня	<0,01

Таблиця 4. Показники відповіді на лікування у хворих з анти-ЦЦП (+) та анти-ЦЦП (-) варіантами РА

Показник	Анти-ЦЦП (+), (n=94)	Анти-ЦЦП (-), (n=53)
DAS28(ШОЕ)	4,68±0,34	2,85±0,27***
Δ DAS28(ШОЕ)	1,39±0,35	2,82±0,28**
Рентгенологічний рахунок	36,3±3,31	23,7±2,83**
Δ рентгенологічного рахунку	13,9±2,13	2,26±0,80***

Примітки: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$ порівняно з хворими з анти-ЦЦП (-) варіантом хвороби

дані інших авторів [12], згідно з якими присутність анти-ЦЦП асоціюється з наявністю системних проявів хвороби. Однак, на думку Ryske L. та співавт. [13], переконливого зв'язку між наявністю анти-ЦЦП та позасуглобових проявів РА немає. Відмінності в точках зору, ймовірно, пов'язані з різницею в критеріях відбору пацієнтів для дослідження. Так, Ryske L. та співавт. [13] включали в дослідження пацієнтів із системними проявами РА, що спостерігалися в будь-якому періоді хвороби, у тому числі анамнестично, водночас нами і Turesson C. та співавт. [12] обстежувались виключно хворі з присутністю системних проявів на час проведення дослідження.

Наступним етапом нашої роботи було вивчен-

ня взаємозв'язку між наявністю, рівнем анти-ЦЦП і відповіддю на лікування.

У результаті проведеного кореляційного аналізу (табл. 3) встановлено наявність статистично значимого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між рівнями анти-ЦЦП та величинами DAS28/DAS через 2 роки БТ при включенні у формулу СРБ ($r = +0,41/+0,31$) чи ШОЕ ($r = +0,37/+0,26$). Такий же взаємозв'язок знайдено між рівнями анти-ЦЦП та абсолютними значеннями і динамікою (Δ) рентгенологічного рахунку ($r = +0,32$ і $+0,52$ відповідно). Кореляцію середньої сили виявлено між рівнями анти-ЦЦП і швидкістю рентгенівського прогресування РА після 2-х років лікування ($r = 0,52$, $p < 0,01$).

При порівнянні клінічної та рентгенологічної динаміки в групах хворих без та з наявністю анти-ЦЦП (табл. 4) встановлено, що за наявності анти-ЦЦП спостерігається гірша відповідь на лікування порівняно з анти-ЦЦП-негативними пацієнтами (Δ DAS28: $1,39 \pm 0,35$ порівняно з $2,82 \pm 0,28$, $p < 0,01$) і швидші темпи рентгенівського прогресування хвороби (Δ рентгенологічного рахунку після 2-х років лікування – $13,9 \pm 2,13$ порівняно з $2,26 \pm 0,80$ балами, $p < 0,001$).

Було також проведено множинний лінійний регресійний аналіз із метою визначення факторів, які справляють незалежний вплив на рентгенологічну динаміку РА, та кількісної оцінки їх значущості.

Згідно з отриманими даними, до факторів, що найсуттєвіше впливають на рентгенологічне прогресування РА в загальній когорті хворих, належали рівень анти-ЦЦП (значущість фактора (B) = $3,15$, $p < 0,001$), рахунок ерозій на вихідному етапі ($B = 2,1$, $p < 0,001$), підвищений рівень СРБ ($B = 8,29$, $p < 0,001$). Виявлено статистично значиму асоціацію з прогресуванням рентгенологічних змін та інших чинників – наявності системних проявів, активності РА та титру РФ, проте вони мали менш вагоме значення (величини коефіцієнта $B \leq 0,2$). З урахуванням визначених незалежних детермінант рентгенологічного прогресування РА та факторів їх значущості отримано формулу для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку через 2 роки спостереження:

$$3PP2r = 14,1 + 2,1(ERвих.) + 3,15(AЦЦПцентл.) + 8,29(СРБвих.);$$

де 3PP2r – загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде через 2 роки БТ, ERвих. – рахунок за ерозивною шкалою Шарпа-ван дер Хейде на вихідному етапі, АЦЦПцентл. – центильний рівень анти-ЦЦП (показники в межах центильної зони до 25-го центиля приймаються за «1», від 26-го до 50-го центиля – «2», від 51-го до 75-го центиля – «3», від 76-го центиля до 100 – «4», нижче верхньої межі норми – «0»), СРБвих. – підвищений рівень СРБ на вихідному етапі.

Входження анти-ЦЦП у формулу для прогнозування рентгенологічного прогресування РА під-

тверджує їх можливу патогенетичну роль у механізмі розвитку хвороби. Запропонована формула може бути використана для вибору базисного препарату з більшою чи меншою (залежно від отриманих результатів) здатністю гальмувати прогресування деструктивних змін у суглобах.

Інформація про суттєве прогностичне значення анти-ЦЦП зустрічається і в роботі норвезьких вчених [14], однак, окрім вказаного імунологічного маркера, автори виявили вагомий вплив на деструкцію суглобів РФ-позитивності, високого рівня ШОЕ та жіночої статі пацієнтів. У нашому дослідженні прогностична значущість статі виявилася статистично незначимою, що узгоджується з даними дослідження CIMESTRA. У наших хворих рівень ШОЕ мав значення лише для хворих із пізнім РА. За результатами математичного аналізу РФ-статус пацієнтів з'являвся серед числа незалежних значущих детермінант рентгенологічного прогресування РА лише при проведенні субаналізу з виключенням із розрахунків більш потужного прогностичного фактора – анти-ЦЦП.

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: загальною оцінкою пацієнтом свого стану за ВАШ, рівнем СРБ.
4. У хворих із наявністю анти-ЦЦП позасуглобові прояви РА зустрічаються значно частіше, насамперед за рахунок загальнотрофічного синдрому та лімфаденопатії. Наявність анти-ЦЦП пов'язана з гіршою клінічною та рентгенологічною відповіддю на лікування.
5. Наявність та рівень анти-ЦЦП у крові хворих на РА є однією з найважливіших прогностичних детермінант рентгенологічного прогресування захворювання.

Список використаної літератури

1. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes / L. Barra, V. Bykerk, J.E. Pope [et al.] // *J.Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 1259-1267.
2. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project) / A. Kastbom, G. Strandberg, A. Lindroos, T. Skogh // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1085-1089.
3. Avouac J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review / J. Avouac, L. Gossec, M. Dougados // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 845-851.
4. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies / G.A. Schellekens, B.A.de Jong, F.H. van der Hoogen [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 273-281.
5. Jansen A.L. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis / A.L. Jansen, I. van der Horst-Bruinsma, D. van Schaardenburg // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2074-2076.
6. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression / J. Rönnelid, M.C. Wick, J. Lampa [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1744-1749.
7. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) / K. Forslind, M. Almen, K. Eberhardt [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1090-1095.
8. Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project / A. Svard, A. Kastbom, A. Reckner-Olsson, T. Skogh // *Arthr. Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. R75.
9. 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 / E. Berglin, T. Johansson, U. Sundin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 453-458.
10. Repeated anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor assessment is not necessary in early arthritis: results from the ESPOIR Cohort / L. Gossec, S. Paternotte, B. Combe [et al.] // *J. Rheum.* – 2014. – Vol. 41. – P. 41-46.
11. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1580-1588.
12. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis / C. Turesson, L.T.H. Jacobsson, G. Sturfelt [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 59-64.
13. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations / L. De Rycke, I. Peene, I.E. Hoffman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1587-1593.
14. Syversen S.W. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study / S.W. Syversen, P.I. Gaarder, G.L. Goll // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 212-217.
15. The major synovial targets of rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin / C. Masson-Bessiere, M. Sebbag, E. Girbal-Neuhauser [et al.] // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 166. – P. 4177-4184.
16. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis / M. Tamai, A. Kawakami, M. Uetani [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 133-134.
17. van Venrooij W.J. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis / W.J. van Venrooij, J.M. Hazes, H. Visser // *Neth. J. Med.* – 2002. – Vol. 60. – P. 383-388.

Надійшла до редакції 04.07.2014

COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE AND RHEUMATOID FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O. Iaremenko, G.M. Mykytenko

Summary

147 patients with rheumatoid arthritis (RA) were examined and observed for 2 years. There was found that the incidence of both antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) increases linearly depending on the disease duration. Presence of anti-CCP in the blood of patients is associated with higher RA activity compared to RF, higher frequency of extra-articular manifestations of RA and worse clinical and radiological treatment response.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies to cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, clinical significance, prognostic significance.