

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ И ДЕСТРУКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СУСТАВНЫХ СТРУКТУР НА РАННИХ СТАДИЯХ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Рекалов Д. Г.

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М. Д. Стражеска»

При обследовании 108 пациентов с ранними проявлениями ревматоидного артрита с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования показана значимость оценки уровня антител к цитруллинированному пептиду для ранней диагностики заболевания, своевременности назначения патогенетически обусловленной терапии, выявлена взаимосвязь между уровнем данных антител и явлениями суставной деструкции в более поздние периоды заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ранняя диагностика, антитела к цитруллинированному пептиду.

Диагноз РА часто основан на клинических проявлениях и лабораторных данных, таких как ревматоидный фактор (РФ) и С-реактивный белок (СРБ). РФ долгое время был серологическим маркером РА по мнению авторитетных организаций на протяжении нескольких десятилетий [1]. Этот показатель является валидным прогностическим фактором, однако его специфичность и чувствительность являются достаточно низкими при ранней диагностике заболевания [6] и может присутствовать в крови здоровых пожилых людей или пациентов с другими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, а СРБ является общим маркером воспаления. Новейшие достижения в области медицинских технологий позволили идентифицировать в крови белок цитруллин, с которым взаимодействует целый набор аутоантител, обнаруженных в сыворотках пациентов РА. Это привело к разработке высоко специфичного теста для РА: антител к циклическому цитруллинированному пептиду Анти-ЦЦП.

За последние годы более высокая чувствительность и специфичность была выявлена для анти-ЦЦП [6, 8]. Эти белки относятся к семейству анти-филаггриновых антител, которые реагируют с антигенными детерминантами, содержащими остаток цитруллинированного аргинина [23]. Цитруллинирование – это процесс, в котором формируются цитруллинсодержащие белки. Хотя цитруллин – обычный метаболит, представленный повсеместно в организме, он является нестандартной аминокислотой, так как не может быть инкорпорирован в белок в процессе его синтеза. Цитруллинсодержащие белки образуются только в ходе посттрансляционной модификации аргининовых остатков. Реакция цитруллинирования привлекла по-

вышенное внимание ревматологов, поскольку у больных с РА было выявлено несколько аутоантител, направленных против белков, содержащих цитруллин.

Исследования показали, что анти-ЦЦП являются лучшим диагностическим маркером, чем РФ [2, 3]. Чувствительность анти-ЦЦП составляет 40–80%, а специфичность достигает 80–100% [3], что очень информативно при прогнозировании развития РА [2, 3]. Эти особенности позволяют использовать данный показатель для изучения патогенетических механизмов развития РА [20, 24]. Наличие анти-ЦЦП ассоциируется с высоким риском развития радиологических признаков суставных изменений при раннем РА [4, 8, 13, 14].

Целью исследования явилось определение лабораторных и инструментальных маркеров раннего ревматоидного артрита, установления патогенетической взаимосвязи между изучаемыми показателями.

Материал и методы исследования

Было обследовано 108 пациентов (78 женщин и 30 мужчин, средним возрастом $49,63 \pm 2,36$ лет, с диагнозом РА (критерии American College of Rheumatology [1]). В зависимости от длительности заболевания пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 38 пациентов с длительностью РА менее 2 лет, 2-ю группу составили больные с продолжительностью заболевания более 2 лет. Полученные группы оказались сопоставимы по полу, возрасту и степени активности.

Всем пациентам проводили определение общеклинических анализов крови, среди которых анализировали СОЭ, уровень С-реактивного бел-

ка. Для оценки РФ использовали иммунотурбодиметрический метод, уровень анти-ЦЦП был оценен иммуноферментным методом (ELISA). Радиологическое исследование суставов проводилось с целью оценки уровня повреждения суставов, использовали метод Larsen [21]: оценивали 8 проксимальных межфаланговых суставов, 2 сустава большого пальца, 10 метакарпофаланговых и суставы запястья. Степень суставных изменений оценивалась по шкале: 0 – норма; 1 – небольшие нарастания ткани; 2 – эрозия костей с деструкцией менее 25% суставной поверхности; 3 – разрушено 26–50% суставной поверхности; 4 – разрушено 51–75% и 5 – разрушено более 75% суставной поверхности. Сумма всех баллов составляет 110.

Исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro-Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для 2-х несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell.

Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности.

Наличие и выраженность статистически значимых различий между показателями оценивали путем проведения дисперсионного анализа по однофакторной схеме с последующим сравнением групп по Sheffe. Нулевую гипотезу о равенстве математических ожиданий по слоям выборки отвергали в случае, если отношение организованной дисперсии к остаточной превышало критическое значение критерия Фишера ($F_{кр.}$) при соответствующем числе степеней свободы с уровнем значимости менее 0,05. Для оценки удельного значения влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности других факторов, воздействующих на результативный признак, проводили расчет коэффициента детерминации (η^2).

Был проведен корреляционный анализ для оценки наличия взаимосвязи между лабораторными показателями и суммой повреждений согласно приведенной шкалы (для оценки наличия, направленности и степени взаимосвязи между парами независимых признаков использовали коэффициент корреляции Pearson (r), статистически незначимые коэффициенты не приводили).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В таблице 1 приведена характеристика обследованных лиц обеих групп.

Продолжительность заболевания и уровень повреждения суставов были достоверно выше в группе лиц 2-й группы. Между указанными группами обследованных пациентов не было выявлено достоверных различий по уровню РФ, анти-ЦЦП, показателям воспалительного процесса. Уровень повреждения суставов коррелировал с С-реактивным белком и СОЭ в обеих группах, в то же время корреляция с длительностью заболевания была выявлена при установленном РА у общего числа пациентов (табл. 2).

Анализ пациентов с наличием РФ и анти-ЦЦП показал отсутствие различий в уровне повреждения суставов среди лиц с серопозитивным и негативным вариантами РА. В отличие от этого, данный показатель в группах 1 и 2 был статистически значимо выше у пациентов с наличием анти-ЦЦП в сравнении с пациентами с отсутствием в крови данного белка (табл. 3). Также не было выявлено корреляции между уровнем повреждения суставов и наличием анти-ЦЦП в

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатели	1 группа	2 группа	p
Возраст, лет	47,8 \pm 1,13	51,4 \pm 1,75	0,087
Средняя длительность заболевания (мес.)	7,74 \pm 0,43	85,4 \pm 2,54*	<0,001
РФ, МЕ/мл	9,87 \pm 0,86	9,2 \pm 0,77	0,5629
Анти-ЦЦП, ед/мл	113,4 \pm 4,49	117,46 \pm 2,84	0,446449
СОЭ, мм/ч	24,49 \pm 1,05	26,88 \pm 0,82	0,076
С-реактивный белок, мг/л	9,61 \pm 0,9	11,51 \pm 0,72	0,102
Уровень повреждения суставов (метод Larsen)	4,98 \pm 0,81	10,69 \pm 0,73*	<0,001

Таблиця 2

Корреляційні зв'язи между уровнем повреждения суставов и лабораторными показателями

Показатели	Группа 1	Группа 2
РФ, МЕ/мл	0,18	0,07
Анти-ЦЦП, Ед/мл	0,02	0,19
С-РБ, мг/л	0,34 (p=0,041)	0,31 (p=0,045)
СОЭ, мм/ч	0,36 (p=0,037)	0,52 (p=0,015)
Ср. длительность заболевания, мес.	0,08	0,39 (p=0,041)

Таблиця 3

Сравнительная оценка уровня повреждения суставов у пациентов в зависимости от наличия ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду

		Уровень повреждения суставов		р
Группа 1	РФ, МЕ/мл	Позит.	5,10±0,14	p=0,23
		Негат.	4,23±0,13	
	Анти-ЦЦП, Ед/мл	Позит.	5,21±0,11	p<0,05
		Негат.	3,81±0,09	
Группа 2	РФ, МЕ/мл	Позит.	10,38±0,41	p=0,33
		Негат.	8,97±0,52	
	Анти-ЦЦП, Ед/мл	Позит.	10,64±0,48	p<0,05
		Негат.	7,62±0,39	

общей популяции обследованных лиц.

Обсуждение результатов

РА является хроническим воспалительным заболеванием со структурно-функциональными изменениями со стороны суставов. На сегодняшний день не существует единой этиологической точки зрения, большинство исследователей склоняются к генетической предрасположенности и влиянию факторов окружающей среды, среди которых большое значение отводится курению [19].

Деструкция суставов, которая встречается при данном заболевании, приводит к снижению качества жизни пациентов, а также необходимости социального обслуживания, поэтому ранняя диагностика заболевания с целью как можно более раннего назначения патогенетической терапии очень важна при оценке отдаленных результатов лечения [7, 27]. Среди общепринятых критериев диагностики РА присутствуют клинические симптомы, а также РФ [1]. Отсутствие выраженной клиники заболевания делает трудным проведение дифференциальной диагностики заболевания, развитие воспаления в полости сустава приводит к его повреждению. Чувствительность и специфичного РФ недостаточна, поэтому использование данного показателя в качестве диагностического маркера РА является нецелесообразным [6, 9, 11]. Недавно проведенные исследования показали, что лишь раннее назначение терапии РА может замедлить патологические изменения в суставах [15, 16, 18, 26]. Клиника РА часто оста-

ется смазанной на ранних этапах заболевания, поэтому терапия не назначается вовремя, что приводит к необратимым изменениям со стороны суставов. РФ включен в критерии диагностики, поскольку он отражает суставные повреждения, а также коррелирует с уровнем нетрудоспособности. Высокую специфичность для РА имеют антиперинуклеарный фактор и антикератиновые антитела, однако они не используются для диагностики из-за трудности технического выполнения методики [17, 28, 29].

Последнее время для диагностики РА используются анти-ЦЦП – у больных с РА в крови появляются антитела, которые образуются на белковые молекулы, содержащие в составе аминокислоту – цитруллин. В процессе жизненного цикла клетки ряд белков модифицируются (например, фибриноген, виментин и филаггрин, образующийся из профилаггина, содержащегося в кератогиалиновых гранулах). Цитруллинирование – процесс, в котором формируются цитруллинсодержащие белки. Цитруллин является аминокислотой, представленной широко в органах и тканях, но в то же время является «нестандартной» аминокислотой, поскольку не включается в белок при его синтезе. Цитруллинсодержащие белки образуются в процессе посттрансляционной модификации аргининовых остатков в реакции, катализируемой ферментом пептидил-аргининдеиминазой.

У больных с РА было выявлено несколько аутоантител, направленных против белков, содержащих цитруллин. Первым таким аутоанти-

телом стал антиперинуклеарный фактор – АПФ (Nienhuis R.L., et al. 1964). Этот антиген представлен в кератогиалиновых гранулах, окружающих ядро клеток слизистой оболочки полости рта человека. Позднее в сыворотке больных с РА были обнаружены антикератиновые антитела (см. «Антикератиновые антитела (АКА)») и установлено, что антиперинуклеарный фактор (см. «Антиперинуклеарный фактор») и антикератиновые антитела специфически связывают филаггрин, в котором главной антигенной детерминантой (мишенью) для этих антител является цитруллин. Но, поскольку, в суставе филаггрина нет, то скорее всего аутоантитела, реагирующие с ним, только отражают перекрестную иммунологическую реакцию. Наиболее вероятными иммуногенами являются цитруллинированные α - и β -цепи фибрина в синовиальной ткани. Наряду с АЦЦП семейство антител к цитруллинсодержащим белкам включает антиперинуклеарный фактор (АПФ), антикератиновые антитела (АКА), антифилаггриновые антитела (АФА), антитела к цитруллинированному фибриногену (АЦФ) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (Sa-антигену) (АМЦВ).

Для эффективной диагностики РА был разработан метод иммуноферментного определения антител к цитруллинсодержащим белкам – производным филаггрина, в котором в качестве антигенной субстанции используется синтетический циклический цитруллинированный пептид. В организме цитруллин, непосредственно, образуется из орнитина в цикле мочевины (Аргинин \rightarrow Орнитин \rightarrow Цитруллин \rightarrow Аргининосукцинат \rightarrow Аргинин). Процесс цитруллирования можно расценивать как признак воспаления соединительной ткани. Группа антител, образующаяся к цитруллированным белкам человека, высокоспецифична при ревматоидном артрите [22].

В ряде работ [3] показана чувствительность анти-ЦЦП 40–94%, специфичность 81–100% при РА. Аутоантитела тесно коррелируют с развитием РА из недифференцированного артрита и имеют высокую чувствительность. Высокая

специфичность свидетельствует о том, что анти-ЦЦП находятся в патогенетической цепочке РА. По данным А. Suzuki и соавт. [24], один гаплотип пептидиларгининдеиминазы 4 типа у лиц с РА выявляется более часто, чем среди практически здоровых людей. При РА белки легко цитруллинируются и являются причиной аутоиммунной реакции в полости сустава. В другом исследовании [5] отмечен более высокий уровень анти-ЦЦП в синовиальной жидкости пациентов с РА в сравнении с лицами, страдающими остеоартрозом или псориатическим артритом. По мнению К. Forslind и соавт. [8], анти-ЦЦП коррелировали с высоким исходным уровнем повреждения суставов, а также аналогичным показателем через 2 года наблюдения среди почти 400 пациентов с ранним РА с длительностью заболевания при первичном обследовании до 1 года.

В нашем исследовании уровень повреждения суставов был достоверно выше у лиц с наличием анти-ЦЦП в сравнении с группой лиц с позитивным РФ. Не было выявлено взаимосвязи между анти-ЦЦП и уровнем повреждения суставов, но выраженность эрозивных изменений в полости сустава была статистически значимо выше при наличии анти-ЦЦП, чем при его отсутствии как при раннем, так и манифестном вариантах РА.

В нашем исследовании не было выявлено изменений между уровнем повреждения суставов и наличием анти-ЦЦП в общей популяции исследованных нами лиц. Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что включение анти-ЦЦП в диагностические критерии может способствовать ранней диагностике РА и назначению агрессивной терапии РА на самых ранних этапах развития до повреждения со стороны суставов. Анти-ЦЦП включены в критерии диагностики РА, а также могут использоваться в качестве маркеров тяжести патологического процесса [12, 25, 30], имеющий высокую диагностическую точность и может применяться как современный высокоинформативный лабораторный маркер ревматоидного процесса.

Литература

1. Arnett F. C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31. – P. 315–324.
2. Ates A. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis / Ates A., Karaaslan Y., Aksaray S. // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 499–504.
3. Avouac J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review / Avouac J., Gossec L., Dougados M. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 845–851.
4. Bongi S. M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA / Bongi S. M., Manetti R., Melchiorre D. et al. // *Autoimmunity.* – 2004. – Vol. 37. – P. 495–501.
5. Caspi D. Synovial fluid levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis / Caspi D., Anouk M., Golan I. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55. – P. 53–56.

6. De Rycke L. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations / De Rycke L., Peene I., Hoffman I. E. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1587–1593.
7. Emery P. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability / Emery P. // *Br. J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. – P. 765–768.
8. Forslind K. BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) / Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1090–1095.
9. Hoffman I. E. Diagnostic performance and predictive value of rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, and the HLA shared epitope for diagnosis of rheumatoid arthritis / Hoffman I. E., Peene I., Pottel H. et al. // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 261–263.
10. Kvien T. K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis / Kvien T. K. // *Pharmacoeconomics.* – 2004. – Vol. 22, Suppl.1. – P. 1–12.
11. Lee D. M. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases / Lee D. M., Schur P. H. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 870–874.
12. Liao K. P. Anticyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / Liao K. P., Batra K. L., Chibnik L. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 1557–1561.
13. Lindqvist E. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis / Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 196–201.
14. Meyer O. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis / Meyer O., Nicaise-Roland P., Santos M. D. et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. 40.
15. Nell V. P. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / Nell V. P., Machold K. P., Stamm T. A. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1731–1736.
16. Nell V. P. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis / Nell V. P., Machold K. P., Eberl G. et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2004. – Vol. 43. – P. 906–914.
17. Nienhuis R. L. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor / Nienhuis R. L., Mandema E. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1964. – Vol. 23. – P. 302–305.
18. O'Dell J. R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis / O'Dell J. R. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2591–2602.
19. Padyukov L. A geneenvironment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis / Padyukov L., Silva C., Stolt P. et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3085–3092.
20. Quinn M. A. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome / Quinn M. A., Gough A. K., Green M. J. et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – Vol. 45. – P. 478–480.
21. Rau R. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis / Rau R., Herborn G. J. // *Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 1976–1982.
22. Schellekens G. A. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies / Schellekens G. A., de Jong B. A., van den Hoogen F. H. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101. – P. 273–281.
23. Shmerling R. H. Testing for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: is it time to set this genie free? / Shmerling R. H. // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169 – P. 9–14.
24. Suzuki A. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis / Suzuki A., Yamada R., Chang X. et al. // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 34. – P. 395–402.
25. Syversen S. W. Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers / Syversen S.W., Landewe R., van der Heijde D. et al. // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1769–1784.
26. van Aken J. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis / van Aken J., Lard L. R., le Cessie S. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 274–279.
27. van der Heide A. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial / van der Heide A., Jacobs J. W., Bijlsma J. W. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124. – P. 699–707.
28. Vincent C. Anti-perinuclear factor compared with the so called «antikeratin» antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides / Vincent C., de Keyser F., Masson-Bessiere C. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – Vol. 58. – P. 42–48.
29. Young B. J. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis / Young B. J., Mallya R. K., Leslie R. D. et al. // *Br. Med. J.* – 1979. – Vol. 2. – P. 97–99.
30. Zhao J. Significance of anti-CCP antibodies in modification of 1987 ACR classification criteria in diagnosis of rheumatoid arthritis / Zhao J., Liu X., Wang Z., Li Z. // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 33–38.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ АУТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ І ДЕСТРУКТИВНИХ ЗМІН СУГЛОБОВИХ СТРУКТУР НА РАННІХ СТАДІЯХ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Рекалов Д. Г.

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»

При обстеженні 108 пацієнтів з ранніми проявами ревматоїдного артриту з використанням лабораторних та інструментальних методів дослідження показано значимість оцінки рівня антитіл до цитрулінованого пептиду для ранньої діагностики захворювання, своєчасності призначення патогенетично зумовленої терапії, виявлений взаємозв'язок між рівнем даних антитіл та явищами суглобової деструкції в більш пізні періоди захворювання.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, рання діагностика, антитіла до цитрулінованого пептиду.

PPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE PENETRATING INJURIES OF STOMACH

Rekalov D. G.

National Science Center "Institute of Cardiology, Academician MD Strazhesko"

The importance of assessment of a level of antibodies to citrullinated peptide for early diagnostics of rheumatoid arthritis, timeliness of pathogenic therapy prescription was shown in 108 patients with short duration of disease. The relation between a level of these antibodies and signs of joint destruction during the more recent periods of disease was revealed.

Keywords: rheumatoid arthritis, early diagnostics, antibodies to citrullined peptide.