

Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения

И.З. Гайдукова, А.П. Ребров

ГБОУ ВПО
«Саратовский ГМУ им.
В.И. Разумовского»
Минздрава России,
кафедра госпитальной
терапии лечебного
факультета

Department of Hospital
Therapy, Faculty
of Therapy,
V.I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
Ministry of Health
of Russia

Контакты: Андрей
Петрович Ребров
andreyrebrov@yandex.ru

Contact:
Andrei Petrovich Rebrov
andreyrebrov@yandex.ru

Поступила 10.02.12

В настоящее время определение биомаркеров широко используется в повседневной клинической практике онкологии, кардиологии и других областей клинической медицины [1]. При обследовании пациентов с заболеваниями суставов широко практикуется определение таких показателей, как С-реактивный белок (СРБ) [2], ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [3–6], иногда — интерлейкинов (ИЛ) [7]. Достаточно быстро происходит накопление новых данных о биомаркерах у пациентов с заболеваниями суставов [8], что во многом связано с внедрением в клиническую практику болезнью-модифицирующих препаратов, коренным образом изменивших представления о патогенезе и возможных исходах ревматических болезней и способствовавших быстрому прогрессу ревматологии за последние 20 лет. В настоящем обзоре мы представляем современное состояние проблемы изучения биомаркеров у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), псориазический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), рассматриваем эволюцию знаний о биомаркерах, перспективы изучения и возможного применения их в ревматологии.

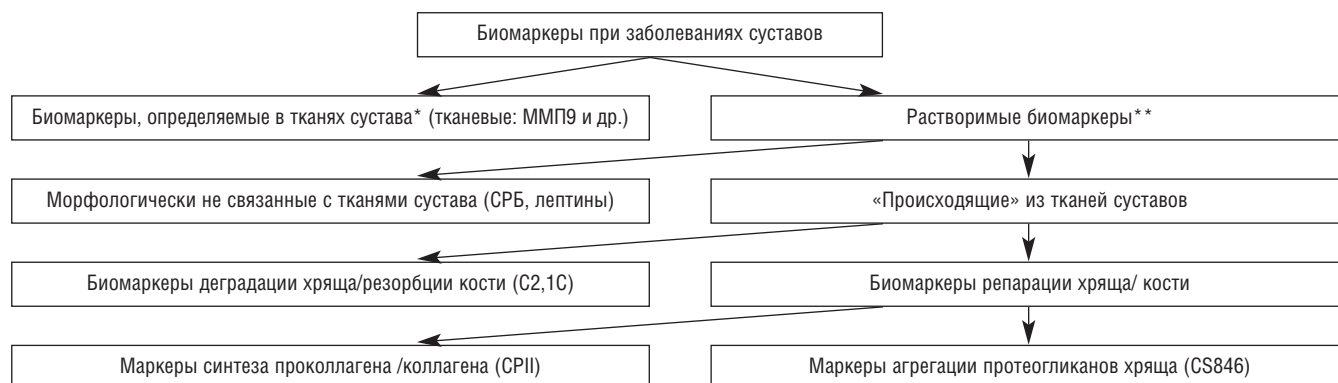
По мнению Р. Garnero и соавт. [9], это вещества, концентрация которых в биологических жидкостях (синовиальной жидкости, крови или моче) позволяет судить о специфических метаболических процессах, происходящих в суставах. Из данного определения следует, что биомаркер — это вещество, практически всегда морфологически связанное с тканями сустава, а следовательно, такие продукты, как СРБ и некоторые ИЛ, биомаркерами не являются. Позже рабочая группа OMERACT по изучению растворимых биомаркеров (РБМ) определила биомаркер как связанную с заболеванием переменную, несущую информацию о процессе, лежащем в основе данной болезни, или о ее патофизиологических механизмах [2, 10]. Согласно данному определению к числу биомаркеров при артритах можно отнести самые разные признаки, включая уровень СРБ, показатели визуализирующих методов: отек костного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), — генети-

ческие факторы (например, Сw6 при ПсА) и цитокины [11, 12].

Выделяют РБМ, определяемые в биологических жидкостях (кровь, моча, синовиальная жидкость), о которых и пойдет речь в настоящем обзоре, а также тканевые, или местные, биомаркеры, выявляемые непосредственно в тканях сустава (как правило, иммуногистохимически). Тканевые биомаркеры в основном изучались на экспериментальных моделях или секционном материале. Примером достаточно часто определяемых тканевых биомаркеров являются матриксные металлопротеиназы (ММП), например ММП1, ММП3 и ММП9. Их изучение способствует лучшему пониманию патогенеза болезней. Так, установлено, что повышение уровня металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов в субхондральной кости ассоциируется с эрозивным процессом при РА [13]. Изучение тканевых биомаркеров требует выполнения биопсии тканей сустава, что представляет большой научный интерес, но ограничивает перспективы внедрения этого метода в широкую клиническую практику с учетом инвазивности вмешательства [11].

РБМ представлены двумя большими группами. В первую входят продукты, морфологически связанные с тканями суставов (такие как маркеры деградации хряща), во вторую — соединения, не имеющие такой связи (например, СРБ) [11].

В основе определения РБМ при заболеваниях опорно-двигательного аппарата лежит предпосылка, что все они ассоциируются с большим или меньшим повреждением хряща, при котором происходит разрушение его внеклеточного матрикса, сопровождающееся воспалением и запуском процессов репарации, вследствие чего в синовиальной жидкости, крови и моче изменяется уровень веществ, отражающих обмен хрящевой ткани (например, повышается уровень продуктов деградации коллагена I–II типов, продуктов синтеза коллагена, провоспалительных цитокинов) [14–16]. Деградация хряща обусловлена тем, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ1, ИЛ6, ИЛ17 и фактор некроза опухоли α (ФНО α), стимулируют хондроциты, увеличивая экспрессию ММП и агреканаз, приводящих к деградации коллагена I–II типов и агрека-



Основные разновидности биомаркеров, определяемых у пациентов с заболеваниями суставов. * – биомаркеры, выявляемые иммуногистохимически; ** – биомаркеры, определяемые в биологических жидкостях (синовиальная жидкость, кровь, моча)

на (основных структур матрикса хряща) [17]. Одновременно с деструкцией хряща происходят процессы деградации субхондральной кости, также ассоциирующиеся с повышением в биологических жидкостях уровня цитокинов и маркеров остеолита/остеогенеза [13]. Потеря костной ткани в основном обусловлена активацией остеокластов с увеличением выделения ММП и катепсина К [13, 17–20]. Таким образом, биомаркеры, морфологически связанные с тканями сустава, отражают либо деструкцию, либо репарацию хряща и кости (см. рисунок). Биомаркеры, наиболее часто определяемые в клинических исследованиях при заболеваниях суставов, представлены в таблице.

Следует отметить, что механизм действия и патофизиология биомаркеров изучены пока недостаточно.

РБМ могут использоваться с целью диагностики, определения текущей активности и/или прогноза ревматических болезней [4, 16, 21].

Биомаркеры при остеоартрозе

ОА – наиболее распространенное из ревматических заболеваний [22]. Разработка болезнь-модифицирующей терапии ОА требует ранней диагностики и применения информативных способов оценки эффективности лечения.

В нескольких исследованиях установлена большая воспроизводимость и чувствительность РБМ в качестве маркеров повреждения хряща по сравнению с рентгенографией при раннем ОА [23–26]. Так, S. Wakitani и соавт. [27] было показано повышение уровня кератана сульфата и СОМР плазмы при отсутствии характерных для ОА рентгенологических изменений и наличии артроскопических признаков повреждения хряща. P. Garnero и соавт. [9] установлено, что повышенный уровень СТХ II мочи у пациентов с ОА ассоциируется с прогрессированием заболевания по данным артроскопии даже в отсутствие рентгенологического прогресси-

Растворимые биомаркеры у пациентов с заболеваниями суставов

Биомаркер	Клетка/молекула – источник	Процесс, с которым ассоциируется биомаркер
CS846	Агрекан	Нарушение репарации/обмена хрящевой ткани
342-G2	»	Дегградация хрящевой ткани
G1-G2	»	Изменение репарации/обмена хрящевой ткани
СРБ	С-реактивный белок	Воспаление
СОМР	Олигомерный матриксный протеин хряща	Нарушение репарации/обмена хрящевой ткани
РІСР	Карбоксильный пропептид проколлагена I типа	Остеогенез
РІNР	Аминопропептид коллагена I типа	»
СТХ-I	Коллаген I типа	Костная резорбция
NTX-I	То же	» »
ІСРТ	» »	Дегградация коллагена I типа, обусловленная действием ММП
РІІNР	Аминопропептид проколлагена II типа	Формирование хряща
СРІІ	Карбоксильный пропептид коллагена II типа	Формирование хрящевой ткани
СТХ-II	Коллаген II типа	Дегградация хрящевой ткани
С2С	Фрагмент коллагена II типа	То же
С1,С2	То же	» »
НА плазмы	Гиалуроновая кислота	Изменение формирования компонентов хряща
ОС	Остеокальцин	Формирование кости
ММП	Различные клетки кости и хряща	Деструкция тканей и другие процессы
Катепсин К	Остеокласты	Разрушение костного матрикса остеокластами
TRACCP 5a	Макрофаги	Воспаление
TRACP 5b	Остеокласты	Обмен костной ткани

рования. В ряде исследований установлено значение РБМ как предикторов рентгенологических изменений суставов при ОА [14, 28] и показано, что различные биомаркеры имеют различную прогностическую ценность на разных стадиях болезни [29]. Этим публикациям противоречит работа D.J. Hunter и соавт. [30], в которой показано, что потеря хряща, определяемая при помощи МРТ, не связана с изменением уровня биомаркеров. Данное противоречие может быть связано с несовершенством МРТ в качестве инструмента выявления изменений хряща [31].

К 2006 г. появились сообщения о большой суточной вариабельности уровня РБМ при ОА. Установлено, что уровень биомаркеров у пациентов с ОА достигает максимальных значений через 1 ч после пробуждения и начала утренней активности, а в дальнейшем снижается [32]. При этом с рентгенологическим прогрессированием, напротив, взаимосвязан уровень биомаркеров, определяемых в вечерние часы после 12-часовой обычной дневной активности [32]. Авторы работы рассматривают утреннее повышение уровня биомаркеров как следствие «выброса» из хряща в биологические жидкости веществ, накопившихся во время ночного отдыха.

Взаимосвязь с рентгенологическим прогрессированием, видимо, определена влиянием на хрящ физической нагрузки, что подтверждает показанное в некоторых исследованиях повышение уровня РБМ у здоровых лиц после физических упражнений. Так, Н. Roos и соавт. [33] установили повышение кератана сульфата плазмы у атлетов по сравнению со здоровыми лицами, не подвергающимися тяжелой физической нагрузке. А. Mundermann и соавт. [34] показали повышение концентрации плазменного СОМР у здоровых лиц после 30-минутной ходьбы. В то же время уровень СРБ у лиц с ОА до и после физической активности не изменяется, что, видимо, обусловлено отсутствием морфологической взаимосвязи данного вещества с суставами [35].

Помимо вариабельности, связанной с временем суток и физической нагрузкой, при ОА впервые была показана зависимость уровня биомаркеров от пола и приема пищи [32], что потребовало дальнейшей валидации этих показателей, ограничив тем самым на некоторое время их внедрение в клиническую практику. Параллельно продолжалось изучение роли отдельных биомаркеров, в результате которого была сформирована классификация BIPED («Burden of disease», «Investigative», «Prognostic», «Efficacy of intervention», «Diagnostic») [36, 37]. Она разделяет биомаркеры на группы согласно отводимой им роли. В первую включены РБМ, определяющие тяжесть («бремя») заболевания, — «Burden of disease»; во вторую — РБМ, применяемые с исследовательскими целями, — «Investigative»; в третью — РБМ, определяющие прогноз заболевания, — «Prognostic»; в четвертую — РБМ, отражающие эффективность лечения, — «Efficacy of intervention»; в пятую — РБМ, используемые для диагностики ОА, — «Diagnostic». Для каждой из указанных групп предложен отдельный дизайн клинических исследований, что должно способствовать стандартизации и облегчать последующий сравнительный анализ полученных результатов [22, 36, 37].

В ходе исследования, выполненного V. Kraus и соавт. [38], были показаны прямая взаимосвязь уровня гиалуронана плазмы крови с числом остеофитов и обратная

взаимосвязь СОМР плазмы с шириной суставной щели коленных суставов. При этом связи изменения уровня кератана сульфата с размером пораженных суставов выявлено не было, что, с точки зрения авторов, указывает на системный характер ОА. Это предположение подтверждается и фактом развития системного воспалительного процесса у пациентов с ОА, установленным при обследовании пациентов с ОА и ожирением. Согласно современным представлениям ожирение может способствовать возникновению и прогрессированию ОА не только в результате увеличения механической нагрузки на сустав, но и за счет индукции воспаления. Так, у лиц с ОА после хирургического уменьшения массы тела отмечается значимое уменьшение боли в коленных суставах. Одновременно происходит повышение уровней адипонектина плазмы крови и маркера синтеза коллагена II типа (PIIAP), снижение уровней лептина и маркера деградации коллагена II типа (СОМР), а также концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ6, СРБ, определявшегося высокочувствительным методом, и фибриногена) [39, 40]. В то же время системность ОА не исключает вероятности существования биомаркеров, в большей степени отражающих процессы в определенной группе суставов. Например, такой биомаркер, как СОМР, характеризует изменения преимущественно коленных суставов, в то время как уровень его фракции D-СОМР в первую очередь определяется тяжестью ОА тазобедренных суставов. На сегодняшний день СОМР является единственным биомаркером, «привязанным» к определенной локализации ОА [8].

Еще одним интересным и перспективным направлением изучения РБМ при ОА является поиск генетических биомаркеров [8, 41, 42]. Предпосылкой к их изучению послужили исследования, показавшие существование различий в структуре хряща у лиц разного пола и представителей разных этнических групп [43], и сообщения о повышении ряда биомаркеров у пациентов с ОА различной локализации [44].

Следует отметить, что в настоящий момент продолжается работа над созданием новых иммуносорбентов, что определит появление новых РБМ. Примером «нового» биомаркера может служить фибулин (Fib3-1 и Fib3-2), повышение уровня которого по сравнению со здоровыми людьми установлено у лиц с ОА [45].

Двадцатилетний опыт изучения биомаркеров при ОА был суммирован на заседании OARSI (Международное общество по изучению остеоартроза) в 2011 г. [8, 46, 47]. Наиболее перспективным направлением дальнейшего развития признан поиск новых биохимических и генетических биомаркеров.

Биомаркеры у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом)

Предпосылкой к изучению РБМ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов стала необходимость поиска дополнительных инструментов, позволяющих установить диагноз на ранней стадии, оценить эффективность лечения и прогноз заболевания. Клинический эффект и замедление костного ремоделирования у пациентов с артритом не всегда взаимосвязаны [48]. Наличие РФ и АЦЦП, а также высокие значения индексов DAS, SDAI,

СДАИ, острофазовых показателей являются предикторами рентгенологического прогрессирования, однако эти параметры не отражают непосредственно процессы деструкции суставов.

В 2002 г. сразу в двух исследованиях было показано, что повышенный уровень маркеров деградации коллагена I и II типов определяет рентгенологическое прогрессирование через 1 год и 5 лет независимо от текущих изменений активности и исходной рентгенологической стадии заболевания [49, 50]. Это позволило предположить, что повышенный уровень маркеров деградации коллагена у больных с ранним РА указывает на высокий риск развития деструктивных изменений в течение последующих 5 лет заболевания. В 2004 г. R. Landewe и соавт. [51] показали, что динамика уровня маркеров деградации коллагена II типа позволяет прогнозировать эффект болезнь-модифицирующей терапии и определяет долгосрочный прогноз прогрессирования рентгенологических изменений у пациентов с РА [51]. Снижение в течение 3 мес лечения исходно высокого уровня СТХII мочи, являющегося маркером деструкции хряща, служит независимым предиктором замедления рентгенологического прогрессирования в течение последующих 5 лет. Авторы отмечают, что эти данные не позволяют определить, с каким из компонентов деструктивного процесса (формированием костных эрозий или разрушением хряща) в первую очередь связано изменение уровня маркера деградации коллагена II типа СТХII. В этом же исследовании показана способность базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата и сульфасалазина), а также преднизолона снижать уровень СТХI, который считается маркером костной резорбции. У пациентов, получавших в начале исследования высокие дозы преднизолона (60 мг/сут) в сочетании с метотрексатом, происходило быстрое снижение уровня СТХI, что, по мнению авторов, является результатом противовоспалительного действия преднизолона. Наблюдавшееся после отмены преднизолона к концу первого года исследования повышение уровня указанного маркера расценено как поздний побочный эффект глюкокортикоидной терапии.

По данным S.S.M. Verstappen и соавт. [52], у пациентов с быстрым прогрессированием рентгенологических изменений суставов имело место значительное повышение уровней С2С, С1,2С и СS846 по сравнению с пациентами, у которых отмечалось медленное прогрессирование. Уровень этих биомаркеров коррелировал с СОЭ и был повышен у лиц, позитивных по РФ. После выполнения регрессионного анализа (линейная регрессия) с учетом влияния СОЭ и серопозитивности по РФ прогностическая ценность биомаркеров для рентгенологического прогрессирования несколько снизилась, но не потеряла статистической значимости. В то же время уровень СР II на фоне лечения существенно не менялся. Отсутствие взаимосвязи между маркерами синтеза хряща и повреждением при рентгенографии у пациентов с РА показано и в ряде когортных исследований [53, 54]. Изменение уровня маркеров деградации хряща (С2С, С1,2С и СS846) является предиктором появления эрозий и сужения суставной щели у пациентов с РА. Наибольшую прогностическую ценность имеет С2С (маркер повреждения коллагена II типа), являющийся предиктором как ближайшего, так и отдаленного прогрессирования и отражающий в первую очередь сужение суставной щели.

В 2006 г. R.H. Mullan [55] было показано, что раннее снижение уровня С1,2С и С2С на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) ассоциируется с замедлением рентгенологического прогрессирования у пациентов с эрозивным артритом (РА и ПсА). При этом уровень маркера репарации хряща СРII (как и в исследованиях, проведенных ранее), существенно не менялся. Быстрое (в течение первых 3 мес) снижение уровня маркеров деградации хряща у пациентов с РА и ПсА, получающих биологическую терапию, ассоциировалось с развитием ремиссии. Таким образом, определение уровня РБМ хряща позволяет оценить эффект лечения уже в первые месяцы после назначения ГИБП. В более ранних работах уже было показано, что уровень С2С синовиальной жидкости у пациентов с РА и ПсА коррелирует с системными показателями воспаления и содержанием ФНО α в синовиальной жидкости [42, 56]. Авторы отмечают, что связь биомаркеров с рентгенологическим прогрессированием не зависит от показателей активности заболевания, что представляется особенно важным для клинических исследований.

В 2008 г. на заседании GRAPPA (Группа по изучению и оценке псориаса и псориатического артрита) была признана необходимость выполнения отдельных исследований РБМ у пациентов с ПсА, в том числе долгосрочных работ под эгидой OMERACT [57]. Необходимость изучения биомаркеров при ПсА определяется не только указанными выше причинами, но и рядом особенностей данного заболевания, таких как гетерогенность вовлекаемых в воспалительный процесс тканей (синовит, энтезит, остеоит, дактилит, спондилит), большое число фенотипических вариантов болезни и характер повреждения суставов. При ПсА развиваются не только эрозии (как при РА), но и костная пролиферация. Для оценки рентгенографических изменений при ПсА используют в основном методы, «заимствованные» у РА, позволяющие оценить деструктивный процесс (эрозии, сужение суставной щели), но не учитывающие костную пролиферацию (за исключением Psoriatic Arthritis Ratingen Score). Существуют работы, показывающие ассоциацию уровня РБМ (COMP, остеопротегерин, RANKL, остеокластоподобные клетки периферической крови) с потерей костной ткани при ПсА, однако до настоящего времени не выявлено маркеров, отражающих костную пролиферацию [58, 59]. Гетерогенность данного заболевания существенно затрудняет оценку его активности [60, 61]. До настоящего времени не существует единого композитного индекса оценки степени активности, а проявления болезни (артрит, энтезит, спондилит, дактилит, кожный псориаз) оцениваются отдельно. Особенно сложно оценить активность артрита в ситуации, когда он сочетается с прогрессирующими кожными проявлениями. При этом определение уровня ряда РБМ (например, COMP плазмы) может служить как для оценки степени активности ПсА [62], так и для выявления ПсА у пациентов с псориазом [57, 62]. Указанные факторы определяют большую (по сравнению с другими артритами) необходимость в поиске высокоспецифичных и чувствительных биомаркеров. Участники GRAPPA-2008 обозначили два основных направления изучения РБМ при ПсА: 1) определение биомаркеров, позволяющих выявить поражение опорно-двигательно-

го аппарата у пациентов с псориазом, и 2) определение биомаркеров для оценки повреждения суставов у больных ПсА. Данные направления реализуются с участием рабочей группы OMERACT-9, представители которой при участии таких групп, как ASAS (Международная группа по оценке спондилоартрита) и GRAPPA, выполняют процедуру валидации и согласования дизайна будущих клинических исследований с изучением биомаркеров при РА, ПсА и АС.

В ходе заседаний OMERACT-8 и -9 были обозначены предпосылки и разработана предполагаемая схема валидации РБМ повреждения суставов у пациентов с РА, ПсА и АС, а также предполагаемые рекомендации по дизайну соответствующих исследований [63, 64]. Были обозначены следующие *цели определения биомаркеров* при РА и ПсА:

- А. Изменения биомаркеров должны отражать/позволять прогнозировать структурные повреждения на уровне:
 - а) группы — в клинических и когортных исследованиях;
 - б) индивидуального пациента — в клинической практике.
- Б. Изменения биомаркеров могут отражать/позволять прогнозировать структурные повреждения независимо от известных предикторов, таких как DAS, исходных структурных изменений, РФ, АЦП, СРБ, СОЭ.

При АС изменения биомаркеров должны прогнозировать структурные изменения независимо от известных предикторов, таких как наличие ранее существовавших структурных изменений.

Группой OMERACT-8 были предложены различные варианты *дизайна исследований* для трех основных воспалительных заболеваний суставов (РА, ПсА и АС), что связано с различиями в патогенезе и клинической картине. Для РА рекомендована двухгодичная продолжительность исследований, проведение клинического обследования 1 раз в 3 мес с определением биомаркеров 1 раз в 6 мес и перед изменением терапии. Для АС, склонного к более медленному прогрессированию, рекомендованы четырехлетние исследования с обследованием 1 раз в 6 мес. Для ПсА рекомендованы двухлетние исследования с обследованием пациентов 1 раз в полгода и возможностью пролонгирования исследования до 4 лет [65]. С учетом возможной вариабельности биомаркеров при выполнении клинических исследований рекомендовано учитывать время определения, зависимость от приема пищи, пол, возраст, националь-

ность, сопутствующую патологию и ее терапию. Таким образом, в настоящее время проводится работа по внедрению биомаркеров для оценки повреждения в клинических исследованиях при воспалительных заболеваниях суставов. Продолжается формирование когорт с целью долгосрочного изучения биомаркеров у пациентов с артритами [57]. Имеющиеся в настоящий момент данные по РБМ позволяют надеяться, что полученные результаты будут соответствовать поставленным целям и смогут быть внедрены в клиническую практику.

Отдельного внимания заслуживают перспективы использования биомаркеров в качестве маркеров коморбидных состояний в ревматологии (кардиоваскулярная патология, остеопороз и др.) [66]. Показано, что пациенты с заболеваниями суставов имеют больший риск кардиоваскулярных событий, чем здоровые лица [67]. Для псориаза и ПсА данное направление уже в настоящий момент признано приоритетным (GRAPPA, 2008 г.) [57]. Для пациентов с ПсА и псориазом было установлено повышение биомаркеров, являющихся предикторами неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза (СРБ, лептин и др.), установлена возможность снижения уровня биомаркеров на фоне терапии ГИБП [68, 69]. С учетом того что псориаз и ПсА ассоциируются с ожирением, при котором выявлено изменение уровня ряда биомаркеров [70–72], выполняется ряд исследований, связанных с поиском генетических и патогенетических взаимосвязей между метаболическим синдромом, псориазом и ПсА [73]. Уровень СРБ >10 мг/л является предиктором смертности у пациентов с ПсА, РА и АС при наличии сопоставимых традиционных факторов кардиоваскулярного риска [74, 75]. Поэтому изучение биомаркеров, связанных с кардиоваскулярной патологией, при артритах в целом может представлять серьезный интерес для ревматологов и кардиологов.

Заключение

Определение уровня РБМ с целью изучения текущей активности, выраженности структурных изменений, риска прогрессирования, оценки эффективности лечения у пациентов с заболеваниями суставов является одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений современной ревматологии. Большое значение имеет поиск биомаркеров, способствующих улучшению качества диагностики ревматических болезней и коморбидной патологии. Определение биомаркеров в клинической практике может существенно повысить качество медицинской помощи больным.

ЛИТЕРАТУРА

- Jain K.K. Personalized clinical laboratory diagnostics. Adv Clin Chem 2009;47:95–119.
- Keeling S.O., Landewe R., van der Heijde D. et al. Testing of the preliminary OMERACT validation criteria for a biomarker to be regarded as reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis clinical trials: the example of C-reactive protein. J Rheumatol 2007;34(3):623–33.
- Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis 2004;63(9):1090–5.
- Taylor P., Gartemann J., Hsieh J. et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. Autoimmune Dis 2011;2011:815038(on line).
- Berglin E., Johansson T., Sundin U. et al. 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 2006;65(4):453–8.
- Gilliam B.E., Chauhan A.K., Low J.M. et al. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. Clin Exper Rheum 2008;26(3):492–7.
- Lindqvist E., Eberhardt K., Bendtzen K. et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64(2):196–201.
- Henrotin Y. Osteoarthritis year 2011 in review: biochemical markers of osteoarthritis: an overview of research and initiatives OARS,

- Osteoarthritis Research Society. Osteoarthr Cartilage 2012, Jan 13 [Epub. ahead of print].
9. Garnero P., Ayrat X., Rousseau J.C. et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2002;46(10):2613–24.
10. Maksymowych W.P., Landewe R., Boers M. et al. Development of draft validation criteria for a soluble biomarker to be regarded as a valid biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2007;34(3):634–40.
11. Karsdal M.A., Woodworth T., Henriksen K. et al. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis – current and future applications, limitations and opportunities. *Arthr Res Ther* 2011;13(2):215.
12. Garnero P., Delmas P.D. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers. *Curr Opin Rheum* 2004;16(4):428–34.
13. Kaneko M., Tomita T., Nakase T. et al. Expression of proteinases and inflammatory cytokines in subchondral bone regions in the destructive joint of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40(3):247–55.
14. Garnero P. Use of biochemical markers to study and follow patients with osteoarthritis. *Curr Rheum Reports* 2006;8(1):37–44.
15. Lories R.J., Luyten F.P., de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthr Res Ther* 2009;11(2):221.
16. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):345–51.
17. Tchetina E.V. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis* 2011;2011:683970.
18. Goldring S.R. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol* 2002;65(Suppl.):44–8.
19. O'Gradaigh D., Ireland D., Bord S., Compston J.E. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis* 2004;63(4):354–9.
20. Gravalles E.M. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 2):ii84–ii86.
21. Puijn G.J., Wiik A., van Venrooij W.J. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12(1):203.
22. Hogue J.H., Mersfelder T.L. Pathophysiology and first-line treatment of osteoarthritis. *Ann Pharmacother* 2002;36(4):679–86.
23. Garnero P., Delmas P.D. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheum* 2003;15(5):641–6.
24. Wollheim F.A. Early stages of osteoarthritis: the search for sensitive predictors. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1031–2.
25. Thonar E.J., Glant T. Serum keratan sulfate – a marker of predisposition to polyarticular osteoarthritis. *Clin Biochem* 1992;25(3):175–80.
26. Sarkozi A.M., Hamori G., Fulop C. et al. Serum keratan sulfate studies and their significance in the evaluation of cartilage degradation in degenerative and inflammatory joint diseases. *Orvosi hetilap* 1993 28;134(9):461–7.
27. Wakitani S., Nawata M., Kawaguchi A. et al. Serum keratan sulfate is a promising marker of early articular cartilage breakdown. *Rheumatology* 2007;46(11):1652–6.
28. Rousseau J.C., Delmas P.D. Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheum* 2007;3(6):346–56.
29. Cibere J., Zhang H., Garnero P. et al. Association of biomarkers with pre-radiographically defined and radiographically defined knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthr Rheum* 2009;60(5):1372–80.
30. Hunter D.J., Li J., LaValley M. et al. Cartilage markers and their association with cartilage loss on magnetic resonance imaging in knee osteoarthritis: the Boston Osteoarthritis Knee Study. *Arthr Res Ther* 2007;9(5):108.
31. Blumenkrantz G., Majumdar S. Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2007;13:76–86.
32. Kong S.Y., Stabler T.V., Criscione L.G. et al. Diurnal variation of serum and urine biomarkers in patients with radiographic knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2006;54(8):2496–504.
33. Roos H., Dahlberg L., Hoerner L.A. et al. Markers of cartilage matrix metabolism in human joint fluid and serum: the effect of exercise. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 1995;3(1):7–14.
34. Mundermann A., Dyrby C.O., Andriacchi T.P., King K.B. Serum concentration of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is sensitive to physiological cyclic loading in healthy adults. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2005;13(1):34–8.
35. Nicklas B.J., Ambrosius W., Messier S.P. et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):544–51.
36. Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2006;14(8):723–7.
37. Henrotin Y., Addison S., Kraus V., Deberg M. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? *Curr Opin Rheum* 2007;19(5):444–50.
38. Kraus V.B., Kepler T.B., Stabler T. et al. First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis. *PLoS One* 2010;5(3):e9739.
39. Richette P., Poitou C., Garnero P. et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):139–44.
40. Gill R.S., Al-Adra D.P., Shi X. et al. The benefits of bariatric surgery in obese patients with hip and knee osteoarthritis: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12(12):1083–9.
41. Meulenbelt I. Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2012; Jan 14 [Epub. ahead of print].
42. Ishiguro N., Ito T., Oguchi T. et al. Relationships of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilage proteoglycan and collagen turnover and inflammation as revealed by analyses of synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2001;44(11):2503–11.
43. Maleki-Fischbach M., Jordan J.M. New developments in osteoarthritis. Sex differences in magnetic resonance imaging-based biomarkers and in those of joint metabolism. *Arthr Res Ther* 2010;12(4):212.
44. Chen H.C., Shah S., Stabler T.V. et al. Biomarkers associated with clinical phenotypes of hand osteoarthritis in a large multigenerational family: the CARRIAGE family study. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16(9):1054–9.
45. Henrotin Y., Gharbi M., Deberg M. et al. Fibulin-3 fragments (Fib3-1 and Fib3-2) are potential new biomarkers for the diagnosis of osteoarthritis. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2011;19(Suppl. 1):79.
46. Meulenbelt I., Kraus V.B., Sandell L.J., Loughlin J. Summary of the OA biomarkers workshop 2010 – genetics and genomics: new targets in OA. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2011;19(9):1091–4.
47. Kraus V.B., Huebner J.L., DeGroot J., Bendele A. The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2010;18(Suppl. 3):35–52.

48. Landewe R., van der Heijde D., Klareskog L. et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthr Rheum* 2006;54(10):3119–25.
49. Garnero P., Gineyts E., Christgau S. et al. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2002;46(1):21–30.
50. Garnero P., Landewe R., Boers M. et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthr Rheum* 2002;46(11):2847–56.
51. Landewe R., Geusens P., Boers M. et al. Markers for type II collagen breakdown predict the effect of disease-modifying treatment on long-term radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(5):1390–9.
52. Verstappen S.M., Poole A.R., Ionescu M. et al. Radiographic joint damage in rheumatoid arthritis is associated with differences in cartilage turnover and can be predicted by serum biomarkers: an evaluation from 1 to 4 years after diagnosis. *Arthr Res Ther* 2006;8(1):31.
53. Mansson B., Carey D., Alini M. et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995;95(3):1071–7.
54. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J Rheum* 2009;36(2):266–72.
55. Mullan R.H., Matthews C., Bresnihan B. et al. Early changes in serum type II collagen biomarkers predict radiographic progression at one year in inflammatory arthritis patients after biologic therapy. *Arthr Rheum* 2007;56(9):2919–28.
56. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C. et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthr Rheum* 2003;48(11):3085–95.
57. Ritchlin C.T., Qureshi A.A., de Vlam K. et al. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheum* 2010;37(2):462–7.
58. Dalbeth N., Pool B., Smith T. et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthr Res Ther* 2010;12(4):164.
59. Hofbauer L.C., Schoppet M., Christ M. et al. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2006;45(10):1218–22.
60. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D., Taylor W.J. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 2):49–54.
61. Coates L.C., Mumtaz A., Helliwell P.S. et al. Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA) – report of the OMERACT 10 PsA special interest group. *J Rheum* 2011;38(7):1496–501.
62. Skoumal M., Haberhauer G., Fink A. et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with psoriasis vulgaris: a marker for unknown peripheral joint involvement? *Clin Exper Rheumatol* 2008;26(6):1087–90.
63. Maksymowych W.P., Fitzgerald O., Wells G.A. et al. Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J Rheumatol* 2009;36(8):1792–9.
64. Maksymowych W.P., Landewe R., Tak P.P. et al. Reappraisal of OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis: the OMERACT 9 v2 criteria. *J Rheum* 2009;36(8):1785–91.
65. Franck H., Meurer T., Hofbauer L.C. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2004;31(11):2236–41.
66. Han C., Robinson D.W. Jr, Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2006;33(11):2167–72.
67. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.
68. Strober B., Teller C., Yamauchi P., Miller J.L. et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Brit J Dermatol* 2008;159(2):322–30.
69. Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L. et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144(12):1571–5.
70. Cohen A.D., Sherf M., Vidavsky L. et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008;216(2):152–5.
71. Vanuzzo D., Pilotto L., Mirolo R., Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008;9(4 Suppl. 1):6–17.
72. Hulsmans M., Geeraert B., de Keyser D. et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase-3 is a key inhibitor of inflammation in obesity and metabolic syndrome. *PLoS One* 2012;7(1):30414.
73. Husted J.A., Thavaneswaran A., Chandran V. et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthr Care Res* 2011;63(12):1729–35.
74. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology* 2009;48(1):78–82.
75. Martinez V.B., Gonzalez-Juanatey J.R. Markers of inflammation and cardiovascular disease: clinical applications of C-reactive protein determination. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(Suppl. 1):3–7.