

72. Lahita R.G., Bradlow H.L., Ginzler E. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:241—8.
73. Van Vollenhoven R.F. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):349—62.
74. Насонов Е.Л., Клюквина Н.Г., Масенко В.П., Алекберова З.С. Пролактин при ревматических заболеваниях. *Клин ревматол* 1997;2:23—38.
75. Lahat V. et al. Differential effects of prolactin upon activation and differentiation of human B lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993;47:35—40.
76. Spangelo B.L. et al. Stimulation of in vivo antibody production and concanavalin-A-induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacol* 1987;14:11—20.
77. Jimena P., Aguirre M.A., Lopez-Curbelo A. et al. Prolactin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a case controlled study. *Lupus* 1998;7:383—6.
78. Huang C.-M., Chou C.-T. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus. *Clin Med J* 1997;59:37—41.
79. Blanco Favela F., Quintal-Alvarez G., Leanos-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999;26:55—9.
80. Buskila D., Lorber M., Neumann L. et al. No correlation between prolactin levels and clinical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:629—32.
81. Miranda J.M., Prieto R.E., Paniagua R. et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998;7:387—91.
82. McMurray R.W., Weidensaul D., Allen S.H. et al. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:2084—91.
83. Van V.R., McGuire J.L. Estrogen, progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases? *Cleve Clin J Med* 1994;61:276—84.
84. Arnalich F., Benito U.S., Gonzales G.P. et al. Inadequate production of the progesterone in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1992;31:247—51.
85. Straub R.H., Buttgerit F., Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:801—3.
86. Munoz-Valle J.F., Vazquez-Del Mercado M., Garcia-Iglesias T. et al. Th-1/Th-2 cytokine profile, metalloprotease-9 activity and hormonal status in pregnant rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 2003;131:377—84.
87. Doria A., Ghirardello A., Punzi L. et al. Pregnancy, cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;15:989—95.
88. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности. *Науч-практ ревматол* 2006;2:52—9.
89. Kvien T.K., Uhlig T., Odegard S. et al. Epidemiological aspects of the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:212—22.
90. Cutolo M., Sulli A., Capellino S. et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:391—400.

Поступила 17.04.09

А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов
НИИР РАМН, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контакты: Александр Александрович Новиков
Contact: Aleksandr Aleksandrovich Novikov irramnlab@rambler.ru

Прогресс в области современной экспериментальной и клинической иммунологии позволяет проводить достаточно эффективную лабораторную диагностику ревматоидного артрита (РА). Применяемые методики дают возможность получить объективную информацию о характере иммунопатологических изменений, являясь важным инструментом для диагностики, оценки активности, определения прогноза, выбора метода лечения болезни и мониторинга эффективности проводимой терапии [1—3]. Современная лабораторная диагностика РА основана на принципах доказательной медицины, что обеспечивает оптимальный выбор и использование иммунологических методов, среди которых наиболее информативными являются тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител и маркеров острой фазы воспаления [4—6].

Принципиально новым направлением лечения РА стала концепция ранней агрессивной терапии, в основе которой лежат данные о том, что наиболее высокая степень деструкции суставов, определяющая неблагоприятный прогноз болезни, наблюдается именно в дебюте заболевания [7]. Однако, учитывая недостаточную специфичность клинических признаков и низкую чувствительность установленных ранее клинико-лабораторных критериев

заболевания, диагностика РА на начальных стадиях представляет достаточно сложную задачу [8].

Аутоантитела

Основными диагностическими лабораторными маркерами РА являются ревматоидные факторы (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам. Кроме этого, существует ряд аутоантител, обнаружение которых в силу ряда причин не получило широкого распространения в лабораторной практике, таких как антитела к RA33 (анти-hnRNP-A2), иммуноглобулин-связывающему белку (анти-BiP), кальпаstatину и α -энолазе. Предполагается, что аутоантитела не только являются диагностическим маркером РА, но и принимают непосредственное участие в патогенезе заболевания [9—31] (табл. 1).

Ревматоидные факторы

На протяжении последних 70 лет стандартным иммунологическим маркером РА являются РФ — чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, так как они могут обнаруживаться в сыворотках при других ревматических заболеваниях (РЗ), хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте (табл. 2) [32—34]. РФ — аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение в клини-

Таблица 1

Аутоантитела, выявляемые при РА

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %	Метод определения	Норма
РФ (IgM)	50—90	80—93	Латекс-тест Тест Ваалера—Розе Нефелометрия ИФА	1:40 Отсутствие агглютинации 0—15 МЕ/мл 0—20 МЕ/мл
Антитела к цитруллинированным белкам				
Антиперинуклеарный фактор*	40—91	92—99	НРИФ	<1:80
Антикератиновые антитела*	48,6	95—97	»	<1:10 (Immco Diagnostics)
Антифилаггриновые антитела*	50—67,1	68—98	Иммуноблоттинг ИФА	abs Стандартизованный метод отсутствует
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду*	49—91	73—99	ИФА	0—5 Ед/мл (Axis-Shield, Euroimmun) 0—6,25 Ед/мл (Genesis) 0—20 Ед/мл (Inova) 0—25 Ед/мл (Euro-Diagnostica)
Антитела к цитруллинированному виментину*	20—75	95	»	0—20 Ед/мл (Orgentec)
Антитела к цитруллинированному фибриногену*	59—80	95—99	»	Стандартизованный метод отсутствует
Другие аутоантитела				
Антитела к RA33	30	90	НРИФ Иммуноблоттинг	abs
Антитела к BiP	60	96 (?)	ИФА	Стандартизованный метод отсутствует
Антитела к калпастатину	31,1—57	63—71	»	То же
Антитела к α-энолазе	24,8	97,2	Иммуноблоттинг	abs

Примечание. *— специфические маркеры РА; ИФА — иммуноферментный анализ; НРИФ — непрямая иммунофлюоресценция.

ческой практике имеет определение IgM РФ. Положительные результаты определения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА [35]. Его диагностическая чувствительность составляет 50—90%, диагностическая специфичность — 80—93%, предсказательная ценность положительных результатов (ПЦПР) — 24—84%, предсказательная ценность отрицательных результатов (ПЦОР) — 75,2—89%. Следует отметить, что значения специфичности и чувствительности данного теста могут варьировать в зависимости от выбранной точки разделения между границами нормы и патологии (cut-off) (табл. 3). Большинство исследователей считают «cut-off», равный 15 МЕ/мл, наиболее приемлемым для диагностики РА, однако существуют рекомендации о его повышении до 50 МЕ/мл с целью увеличения специфичности [36—39]. Выявление IgM РФ в высоких титрах служит для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и развития внесуставных проявлений при РА (чувствительность 69%, специфичность 24%, ПЦПР 40—78%, ПЦОР 45—95%). Вместе с тем тестирование IgM РФ не имеет доказанного значения для оценки эффективности проводимой терапии [40].

При интерпретации результатов определения IgM РФ для диагностики РА необходимо иметь в виду существование серонегативных по РФ вариантов данного заболевания. Серонегативный РА чаще встречается у женщин и больных с дебютом РА в пожилом возрасте, чем у мужчин и лиц с началом заболевания в среднем возрасте [3].

IgA РФ часто обнаруживаются при РА с полиартикулярным вариантом начала заболевания и внесустав-

ными (системными) проявлениями, при IgA-нефропатии, синдроме Шегрена, пурпуре Шенлейна—Геноха и инфекционном эндокардите. Обнаружение IgA РФ может обладать определенной прогностической ценностью в отношении развития тяжелой деструкции суставов. Высокий уровень IgA РФ может быть предиктором отсутствия положительного клинического эффекта при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [41, 42]. IgG РФ обнаруживаются при различных заболеваниях человека, и в настоящее время их клиническое значение до конца не ясно [3].

Стандартными методами определения РФ являются реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера—Розе), нефелометрия и метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА имеет наиболее высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с другими методами тестирования РФ, так как позволяет выявлять одновременно IgM, IgA и IgG РФ [3, 40] (табл. 4).

У здоровых лиц частота обнаружения IgM РФ не превышает 3—5%, увеличиваясь с возрастом до 10—30% [40].

Антитела к цитруллинсодержащим белкам

Семейство антител к цитруллинсодержащим белкам включает в себя антиперинуклеарный фактор (АПФ), антикератиновые антитела (АКА), антифилаггриновые антитела (АФА), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к Sa-антигену/цитруллинированному виментину (АЦВ) и антитела к цитруллинированному фибриногену (АЦФ).

Возможно, при РА внешние факторы индуцируют патологическую гибель клеток или нарушают клиренс апоптических клеток. В частности, показано, что в воспаленной синовиальной ткани цитруллинированные белки представлены виметином, α - и β -цепями фибрина [43–46]. У пациентов с РА концентрация АЦЦП в синовиальной жидкости почти в 1,5 раза выше по сравнению с сывороткой крови, что указывает на локальное продуцирование этих антител клетками синовиальной оболочки [47]. Вместе с тем иммуногистохимическое окрашивание цитруллинированных белков отмечалось в синовиальной ткани не только при РА, но и при других артропатиях [44]. Эти факты позволяют предположить, что наличие цитруллинированных пептидов в синовиальной оболочке отражает ее воспаление и неспецифично для РА, а их высокая диагностическая специфичность связана с развитием патологического иммунного ответа на эти белки [15, 18, 23, 48–53].

Процесс цитруллинирования пептидов происходит при участии фермента пептидиларгининдеиминазы (ПАД) [54] (рис. 1).

Определено два гаплотипа матричной РНК, кодирующих ПАД2, и в экспериментах показано, что именно второй гаплотип обеспечивает стабильность мРНК ПАД2; этот факт может свидетельствовать о тесной генетической ассоциации последнего с РА [55]. В процессе цитруллинирования аргинин-содержащих пептидов в 100 раз повышается их аффинность к молекулам главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, экспрессирующих «shared»-эпитоп (SE) (DRB1*0101, 0104, 0404). В свою очередь, при наличии «протективной» аллели DRB1*0402 антигенпрезентирующие клетки не способны связывать цитруллинированные белки. Полученные результаты подтверждают, что иммунный ответ на цитруллинированные пептиды может определяться носительством тех или иных молекул HLA [53].

В 1964 г. при изучении антиядерных антител у больных РА был выявлен АПФ, показавший высокие значения чувствительности (40–91%) и специфичности (73–99%) [14–17]. Эти аутоантитела присутствовали как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости больных [45]. Через 15 лет были обнаружены АКА, реагирующие с эпителием пищевода крысы, и установлена их высокая специфичность (95–97%) при РА [23]. Во всех исследованиях отмечалась связь между позитивностью по АПФ и АКА с тяжестью заболевания и выраженностью деструкции суставов [56]. Несмотря на высокую специфичность этих маркеров для диагностики РА, они не нашли широкого применения в клинической лабораторной практике из-за технических трудностей, связанных со стандартизацией субстрата и субъективностью оценки результатов иммунофлюоресцентного теста. В 1993 г. было установлено, что мишенью для АКА в эпителии человека является белок филаггрин, и на основании этого разработано определение антител к филаггину иммуноблоттингом и ИФА. В качестве субстрата использовался очищенный филаггрин, выделенный из эпителиальной ткани человека [57–69]. Недостатком тестирования АФА с помощью иммуноблоттинга и ИФА при использовании филаггрина, выделенного из кожи человека, является сложность получения его стандартизованных высокоочищенных препаратов. В 1998 г. G.A. Schellekens и соавт. обнаружили,

Таблица 2

Частота обнаружения IgM РФ при различных заболеваниях человека

Заболевания	Частота, %
Ревматоидный артрит	50–90
Системная красная волчанка	15–35
Синдром Шегрена	75–95
Системная склеродермия	20–30
Полимиозит/дерматомиозит	<10
Криоглобулинемия	40–100
Смешанное заболевание соединительной ткани	50–60
Инфекции:	
бактериальный эндокардит	25–50
туберкулез	<10
сифилис	<13
паразитарные инфекции	20–90
проказа	5–58
вирусные инфекции (краснуха, корь, грипп)	15–65
Болезни легких:	
саркоидоз	3–33
интерстициальный легочный фиброз	10–50
силикоз	30–50
асбестоз	30
Первичный билиарный цирроз	45–70
Злокачественные новообразования:	
солидные	5–25
лимфопролиферативные	До 50
Здоровые люди:	
моложе 70 лет	<5
старше 70 лет	До 25*

*Имеются данные о том, что частота и титры РФ не увеличиваются с возрастом.

что антигеном для всех перечисленных выше аутоантител является атипичная аминокислота цитруллин, а уже в 2000 г. был создан набор для определения АЦЦП IgG-изотипа методом ИФА (АЦЦП1) [48, 50].

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

На сегодняшний день накоплено большое количество данных, позволяющих считать АЦЦП наиболее диагностически эффективным маркером РА. Так, при использо-

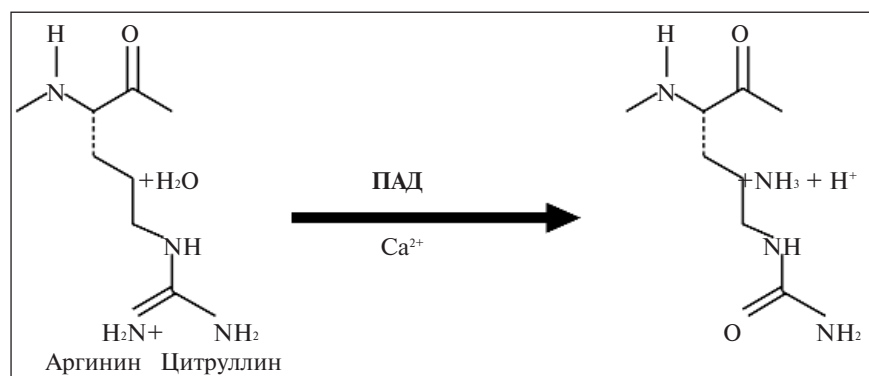


Рис. 1. Процесс цитруллинирования

Таблица 3.

Чувствительность и специфичность IgM РФ в зависимости от значения «cut-off»

Диагноз	«Cut-off» = 15 МЕ/мл	«Cut-off» = 50 МЕ/мл Частота обнаружения, %	«Cut-off» = 100 МЕ/мл
РА	>60	35—60	10—35
Синдром Шегрена	>60	35—60	10—35
Системная красная волчанка	10—35	10—35	<10
Смешанное заболевание соединительной ткани	10—35	10—35	<10
Системная склеродермия	35—60	10—35	<10
Полимиозит/дерматомиозит	<10	0	0
Реактивный артрит	0	0	0
Остеоартроз	10—35	<10	<10
Здоровые лица	<10	0	0
Чувствительность, %	66	46	26
Специфичность, %	72	88—92	95—98
Границы степеней позитивности	Низкопозитивные значения: 15—50 МЕ/мл	Умереннопозитивные значения: 50—100 МЕ/мл	Высокопозитивные значения: >100 МЕ/мл

Таблица 4

Чувствительность и специфичность различных методов определения IgM РФ

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
Латекс-тест (IgG человека)	75	75
Тест Ваалера—Розе (IgG кролика)	50	90
Нефелометрия (IgG человека)	82	70
ИФМ (IgG человека + IgG кролика)	85	94

повысить чувствительность метода до сравнимой с РФ — 49—91%, а специфичность сохранить на прежнем уровне >98% (ПЦПР — 87,5%; ПЦОР — 86,5%) [60, 61] (табл. 5). По нашим данным, чувствительность и специфичность АЦЦП₂ для диагностики РА составляют 82 и 90% соответственно [10, 62]. Диагностический потенциал АЦЦП₂ подтверждается их выявлением у 34—69,3% серонегативных по РФ пациентов с РА [60].

Необходимо учитывать, что в настоящее время не существует стандартизованной на международном уровне методики определения АЦЦП. Для проведения исследований применяются коммерческие наборы для ИФА, обладающие несколько различной диагностиче-

вании АЦЦП₁ чувствительность метода оказалась достаточно вариабельной — от 41 до 68%, однако разработка ИФА с использованием синтетического цитруллинированного пептида второго поколения (АЦЦП₂) позволила

Таблица 5

Диагностическая чувствительность и специфичность АЦЦП и РФ при РА

Показатель	РА			Здоровые	Другие РЗ	Чувстви- тельность, %	Специфич- ность, %
	<i>n</i>	возраст, годы	длительность заболевания, годы				
АЦЦП ₁	22	55 (±7)*	1,5 (1)*	324	1465	53 (10)* 54 (41—68)**	96 (±3)* 97 (90—99)**
	34	54 (46—65)**	1,3 (0,3—3)**				
АЦЦП ₂	61	55 (±5)*	5 (4,5)*	1561	4646	68 (15)* 68,5 (39—94)**	95 (±5)* 97 (81—100)**
	25	55 (46—66)**	4 (0,2—14,5)**				
РФ	82	55,5 (±6)*	4 (4)*	1865	5797	60 (18)* 65 (25—95)**	79 (±15)* 81 (31—95)**
	06	55 (46—66)**	2 (0,2—15)**				

*Результаты представлены в виде среднего значения (± стандартное отклонение).

**Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Таблица 6

Чувствительность и специфичность определения АЦЦП при использовании различных коммерческих тест-систем для ИФА

Тест	Genesis (АЦЦП ₂)	Euro-Diagnostica (АЦЦП ₂)	Производитель Euroimmun (АЦЦП ₂)	Axis-Shield (АЦЦП ₂)	Inova (АЦЦП ₂)
«Cut-off»	6,25 Ед/мл	25 Ед/мл	5 усл. Ед/мл	5 Ед/мл	20 Ед
Чувствительность, %	69,6	76,5	72,5	82	77,5
Специфичность, %	93,9	95,4	96,4	90	87,8

ской точностью, которая в свою очередь зависит от используемых антигена, реагентов и выбранного производителем значения «cut-off» (табл. 6). Перечисленные факторы могут приводить к несопоставимости результатов разных исследований [62, 63].

С недавнего времени в лабораторную практику начали входить наборы для ИФА, использующие антиген третьего поколения — АЦЦП₃ и его модификацию АЦЦП_{3.1}, позволяющую определять одновременно антитела изотипов IgA и IgG. Согласно данным зарубежных авторов, АЦЦП₃ и АЦЦП_{3.1}, хотя и обладают высокой диагностической эффективностью, демонстрируют чувствительность, сравнимую с АЦЦП₂, при этом уступая последним в специфичности (табл. 7) [20, 62—70].

Интересными представляются данные о различной патогенетической и прогностической роли IgG-, IgA- и IgM-изотипов АЦЦП при РА. Так, G. Lakos и соавт., сравнив эффективность, чувствительность и специфичность определения каждого из изотипов, продемонстрировали преимущество определения IgG АЦЦП₂, в том числе и для диагностики раннего РА (табл. 8, 9). Следует отметить, что одновременное определение трех изотипов привело к повышению диагностической специфичности относительно РА до 99,2% [71].

По данным других исследователей, IgM АЦЦП₂ могут отражать активность аутоиммунного процесса. Более того, среди пациентов с одновременно повышенными уровнями IgA-, IgM- и IgG-изотипов АЦЦП через 7 лет наблюдения количество лиц с высоким уровнем IgA АЦЦП значительно снизилось, тогда как число больных с высокими значениями IgM АЦЦП осталось неизменным, указывая на длительную активацию В-клеточного иммунного ответа [72].

Большой интерес представляют данные по определению АЦЦП при других ревматических заболеваниях (табл. 10) [60].

АЦЦП выявлялись при системной склеродермии не более чем у 3% больных, при васкулитах, реактивном артрит-

Таблица 7

Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность определения АЦЦП второго и третьего поколения при РА*

Тест	АЦЦП ₂	АЦЦП ₃	АЦЦП _{3.1}
Чувствительность, %	49—91	77,3—78,8	83—85,7
Специфичность, %	73—99	87,8—96,6	89,8—98,3
AUC	0,710—0,903	0,911	0,945

*Диагностическая эффективность рассчитана при помощи ROC-анализа и представлена в виде площади под кривой (AUC — Area Under Curve).

Таблица 8

Диагностическая эффективность определения различных изотипов АЦЦП₂*

Тест	IgG	Изотип АЦЦП ₂ IgA	IgM
AUC	0,91	0,744	0,704
Чувствительность, %	74,8	52,9	44,5
Специфичность, %	95,8	95,8	91,6

*Диагностическая эффективность рассчитана при помощи ROC-анализа и представлена в виде площади под кривой (AUC).

Таблица 9

Чувствительность (%) определения различных изотипов АЦЦП₂ в зависимости от длительности РА

Изотип АЦЦП ₂	<3 лет (n=14)	Длительность РА >3 лет (n=105)	>10 лет (n=40)
IgG	92,8	73,8	70,0
IgA	71,4	51,5	47,5
IgM	71,4	41,5	37,5
IgG+IgA+IgM	64,3	37,9	35,0

те и синдроме Шегрена (СШ) процент их выявления колебался от 1 до 8. Обобщенный анализ результатов выявления АЦЦП при системной красной волчанке (СКВ), СШ, гранулематозе Вегенера (ГВ), анкилозирующем спондилите (АС), псориатическом артрите (ПсА), ревматической полимиалгии (РП), палиндромном ревматизме (ПР) показал более высокую специфичность данного маркера для диагностики РА по сравнению с РФ [58]. При ПР частота обнаружения АЦЦП (56%) приближалась к таковой при раннем РА (55%), а при сочетании ПР с РА АЦЦП обнаруживались в 38,1% случаев. При ревматической полимиалгии, напро-

Таблица 10

Встречаемость АЦЦП при других ревматических заболеваниях

Заболевание	АЦЦП ₁		АЦЦП ₂	
	n	АЦЦП (+)	n	АЦЦП (+)
СКВ	89	2 (2%)	567	49 (9%)
СШ	39	1 (3%)	521	27 (5%)
Гепатит С	16	1 (6%)	219	3 (1%)
ГВ	0	0	67	1 (1%)
АС	147	2 (1%)	181	5 (3%)
ПсА	48	1 (2%)	424	36 (8%)
Ревматическая полимиалгия	0	0	49	0
Палиндромный ревматизм	0	0	63	28 (44%)

тив, АЦЦП не выявлялись; этот факт позволяет расценивать данный маркер как важный фактор дифференциальной диагностики РА и ревматической полимиалгии у лиц пожилого возраста [73]. Отрицательные результаты определения АЦЦП могут играть существенную роль в дифференциальной диагностике РА и СКВ с наличием эрозивного полиартрита, часто сочетающегося с серопозитивностью по РФ [74].

Существует несколько исследований, посвященных определению АЦЦП при ювенильном хроническом артрите (ЮХА), результаты которых неоднозначны. Так, в ряде работ АЦЦП выявлены в 90% случаев ЮХА и у 73% пациентов, серопозитивных по РФ, с преимущественно полиартикулярным типом заболевания, остальные исследователи обнаруживали АЦЦП не более чем у 5% больных ЮХА [75–77].

При инфекционных заболеваниях (туберкулез, вирусный гепатит, иерсиниоз, инфекционный эндокардит) позитивными по АЦЦП были не более 2% пациентов. Показано, что АЦЦП можно использовать для дифференциальной диагностики РА и полиартропатии, связанной с гепатитом С [78].

Во многих исследованиях было отмечено выявление АЦЦП задолго до появления первых симптомов РА. Так, через год наблюдения за пациентами с недифференцированным артритом (НА) достоверный РА развился у 75% положительных по АЦЦП больных, а еще через 3 года — у 93% [79]. По данным других исследователей, при НА для

тельностью < 9,5 мес как АЦЦП₁-, так и АЦЦП₂-позитивными уже в начале наблюдения были 23% больных. На момент постановки диагноза РА эти антитела были обнаружены уже у 51% (АЦЦП₂) и 46% (АЦЦП₁) обследованных (табл. 11) [60].

При исследовании сывороток здоровых лиц, у которых впоследствии развился РА, чувствительность АЦЦП₂ за 9 лет до появления первых клинических признаков заболевания составляла 4%, а за 1,5 года — уже 25% при неизменно высокой специфичности (98%) [80]. Несомненна роль АЦЦП₂ как предиктивного маркера РА: отношение рисков (ОР) развития РА у здоровых лиц составило 15,9, а у больных с НА — 37,8 [81, 82]. При сравнении

чувствительности и специфичности АЦЦП₂ и «shared epitope» (SE) как предикторов развития РА они составили 37 и 98% соответственно. При этом АЦЦП₂ обладают большим прогностическим значением (ОР=15,9) по сравнению с SE (ОР=2,35) и IgA РФ (ОР= 6,8) (табл. 12) [60, 83].

Следует отметить, что чувствительность определения АЦЦП при раннем РА (<2 лет) несколько ниже, чем в среднем при РА (табл. 13) [84, 85]. В целом, для диагностики раннего РА ПЦПР данного теста составляет 78–97%, а ПЦОР — 66–81% [3, 86].

АЦЦП имеют большое значение как прогностический маркер тяжести течения РА. ПЦПР и ПЦОР данных антител для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов, по данным разных авторов, составляют 63–88 и 58–90% соответственно, что превышает прогностическую ценность таких показателей, как РФ, СОЭ, СРБ, мужской пол, курение и др. [3, 87, 88]. В данный момент активно обсуждается роль АЦЦП как предиктора развития более выраженной степени суставной деструкции и гораздо более тяжелой клинической картины заболевания, при этом доказано, что его прогностическая ценность в отношении развития тяжелого эрозивного процесса значительно возрастает при совместном определении с SE HLA DRB1*0101, 0104, 0404 [89, 90]. Комбинированное определение АЦЦП₂ и РФ является оптимальным для прогнозирования характера течения РА в группе пациентов с ранним синовитом [89].

Таблица 11

Прогностическое значение АЦЦП при раннем НА

Тест	Количество больных с ранним РА	Длительность наблюдения, мес	Количество больных, у которых диагностирован РА	Длительность заболевания, мес	Частота обнаружения АЦЦП в зависимости от длительности заболевания, % Среднее (±) SD и медиана	Частота обнаружения АЦЦП после диагностирования РА	ОР (95% доверительный интервал)
АЦЦП ₁	1327	15 (5)* 12 (12–24)**	603	<16 (12)*	23 (6)* 22 (16–32)**	46 (6)* 44,5 (41–53)**	20 (14–31)
АЦЦП ₂	2017	18 (9)* 12 (12–36)**	1026	<5 (3)*	23 (5)* 21,5 (16–33)**	51 (8)* 53 (39–62)**	25 (18–35)

*Результаты представлены в виде среднего значения (± стандартное отклонение).

**Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Таблица 12

Прогностическое значение АЦЦП у ранее здоровых лиц по данным разных авторов

Автор (год)	Тест	Дизайн исследования	Наблюдение	Группа	Чувствительность, %	Специфичность, %	Отношение шансов (ДИ* 95%)
Rantapaa-Dahlqvist S. (2003)	АЦЦП ₂	Случай-контроль	Ретроспективный анализ	83 здоровых донора (до РА)	4 (9 лет до начала заболевания) 25 (> 1,5 года до начала заболевания) 52 (< 1,5 года до начала заболевания)	98	28 (8—95)
Berglin E. (2004)	АЦЦП ₂	То же	То же	59 здоровых доноров (до РА)	37 (< 2 лет до начала заболевания)	98	15,9
Nielen M. (2004)	АЦЦП ₁	То же	То же	79	29 (< 5 лет до начала заболевания)	99,5	64,5 (8,5—489)

*ДИ — доверительный интервал.

Таким образом, определение АЦЦП может быть очень полезно для диагностики раннего РА, диагностики серонегативного РА, дифференциальной диагностики РА с другими ревматическими заболеваниями и прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов. Совместное определение РФ и АЦЦП позволяет осуществлять диагностику РА на его ранних стадиях, что важно для своевременного назначения более агрессивной базисной противоревматической терапии.

Антитела к цитруллинированному виментину (Sa-антигену)

Виментин присутствует в мезенхимальных клетках, макрофагах, в синовии и фибробластоподобных синовиоцитах [91—94]. Цитруллинирование виментина, происходящее в процессе апоптоза клеток эпителия и синовиальной оболочки, сопровождается модификацией собственных белков организма в виде обнаружения «скрытых» или формирования новых эпитопов, что приводит к срыву иммунологической толерантности и синтезу активированными В-клетками аутоантител к нему [91]. АЦВ, выявляемые у больных РА, обладают достаточно высокой чувствительностью — 20—75% и специфичностью — 95% (ПЦПР — 86,3%; ПЦОР — 76,2%) [18—22]. Определение АЦВ в основном осуществляется методом иммуноэлектрофореза. В настоящее время все большее распространение получает определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) методом ИФА. Литературные источники указывают на достаточно высокую чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность определения АМЦВ для диагностики РА [10—13] (табл. 14). Важно отметить, что данные параметры могут варьировать в зависимости от выбора «cut-off» (табл. 15).

По нашим данным, этот маркер несколько уступает по специфичности АЦЦП₂, так как обнаруживается и при других РЗ (табл. 16) [10].

Таблица 13

Чувствительность и специфичность АЦЦП относительно раннего РА

Маркер(ы)	Чувствительность, %	Специфичность, %
АЦЦП ₁	43—48	93—98
АЦЦП ₂	39—71	96—97
АЦЦП ₁ +IgM РФ	33—39	98
АЦЦП ₂ +IgM РФ	30	100

Таблица 14

Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность определения АМЦВ

Тест	АМЦВ	АЦЦП ₂	АЦЦП ₃
Чувствительность, %	69,5—82	49—91	77,3—78,8
Специфичность, %	90,8—97	73—99	87,8—96,6
AUC*	0,824	0,710—0,903	0,911

*Диагностическая эффективность рассчитана при помощи ROC-анализа и представлена в виде площади под кривой (AUC).

Таблица 15

Чувствительность и специфичность определения АМЦВ при РА, по данным разных авторов, в зависимости от «cut-off»

Заболевание, источник литературы	Чувствительность, %	Специфичность, %	«Cut-off», ЕД/мл
РА [97]	69,5 70,1 53,7	90,8 89,8 98,7	20 19* 81,5*
РА [98]	82	97	20

*При определении оптимального «cut-off» использовался ROC-анализ.

Разные авторы приводят противоречивые данные о взаимосвязи АМЦВ с активностью заболевания. Так, Н. Bang и соавт. на небольшой выборке пациентов показали корреляционную зависимость между уровнем

Таблица 16

Диагностическая специфичность АМЦВ

Заболевание	Встречаемость, %	Специфичность, %
АС	57	43
ОА	22	78
OVERLAP-синдром	65	35
ПА	11	89
СКВ	29	71
ПСА	0	100
НА	50	50
Здоровые доноры	0	100

Таблица 17

Чувствительность и специфичность определения АМЦВ при раннем РА по данным разных авторов

Заболевание, источник литературы	Чувствительность, %	Специфичность, %	«Cut-off», ЕД/мл
Ранний РА [11]	67	71	20
	63	75	20*
	57	88	30*
Ранний РА [12]	59,3	92,3	20

*При определении оптимального «cut-off» использовался ROC-анализ.

АМЦВ и DAS28 ($r=0,404$), в то время как J. Ursum и соавт. такой зависимости не обнаружили [11, 95]. С другой стороны, С. Zimmermann и соавт. описывают интересную закономерность ассоциации уровня АМЦВ и активности заболевания только у пациентов с DAS28 >5 [96]. Кроме того, показано, что АМЦВ является луч-

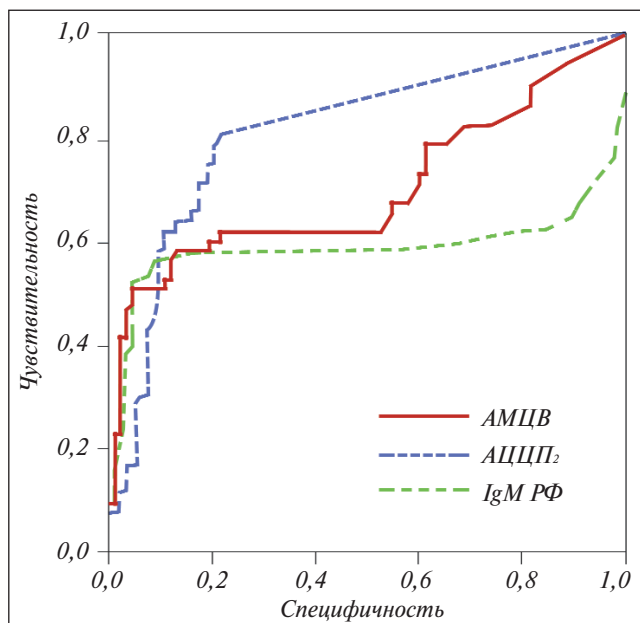


Рис. 2. Диагностическая эффективность АМЦВ ($AUC=0,59$) по сравнению с АЦЦП₂ ($AUC=0,7$) и IgM РФ ($AUC=0,8$)

шим, нежели АЦЦП, предиктором крайне неблагоприятного рентгенологического прогноза суставной деструкции [97]. Эти данные подтверждаются и результатами других исследований, продемонстрировавших связь АМЦВ с развитием тяжелого деструктивного поражения суставов [98, 99].

При раннем РА АМЦВ проявляют меньшую специфичность, чем при развернутом РА, демонстрируя сходную чувствительность (табл. 17). ПЦПР составляет 90%, ПЦОР — 65%, AUC — 0,7 [10].

По результатам ROC-анализа, при использовании оптимальных «cut-off» значений АМЦВ (30 ЕД/мл), ассоциирующихся с диагнозом раннего РА, чувствительность данных антител (57%) снизилась и стала уступать АЦЦП₂ и IgM РФ, при этом специфичность (88%) возросла, превысив таковую IgM РФ (рис. 2, см. табл. 16.) [10].

Необходимо отметить, что одновременный учет результатов тестирования АМЦВ, АЦЦП и IgM РФ сопровождается увеличением чувствительности до 78—100% [10, 13].

Таким образом, определение АМЦВ является высокочувствительным серологическим тестом для ранней диагностики РА, дифференциальной диагностики РА с другими ревматическими заболеваниями, а также предиктором неблагоприятного рентгенологического прогноза суставной деструкции. Однако требуются дополнительные исследования специфичности данного теста и определение оптимальной границы нормального содержания АМЦВ в сыворотке крови. Важно отметить, что наибольшую диагностическую ценность представляет совместное определение РФ, АЦЦП и АМЦВ.

Антитела к другим цитруллинсодержащим белкам

Антитела к цитруллинированному фибриногену (АЦФ) обладают сходными с АЦЦП₂ основными диагностическими параметрами (табл. 18, рис. 3). Выявление АЦФ может быть полезным для постановки диагноза РА, в частности у пациентов, негативных по РФ; повышение их концентрации является определенным предиктором радиологической прогрессии при РА [14, 26, 100].

Другие аутоантитела

Антитела к RA33 (анти-RA33) направлены против гетерогенного нуклеарного рибонуклеопротеина (hnRNP-A2), участвующего в сплайсинге и транспорте мРНК [101]. При РА происходит гиперэкспрессия RA33 в синовиальной оболочке, вызывающая аутоиммунный ответ [102].

Анти-RA33 встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с РА, а также у 20—30% больных СКВ и 40% — смешанными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). Их чувствительность относительно РА составляет 31%, а специфичность — 90% [103, 104]. Однако при отсутствии у пациентов клинических и лабораторных признаков СКВ или СЗСТ специфичность данного показателя возрастает до 96% [103, 105]. Важно отметить, что анти-RA33 практически не встречаются при ОА, реактивном и псориатическом артритах, но могут выявляться на ранних стадиях РА, в том числе у РФ-негативных пациентов [106]. Отмечена ассоциация выявления данных аутоантител с эрозивным типом артрита при СКВ [107].

Мишенью для антител к иммуноглобулин-связывающему белку (Вир) является белок теплового шока grp78 (glucose-regulated protein of 78 kD) локализованный в эндоплазматическом ретикулуме [108]. Специфичность определения анти-Вир при РА составляет около 60%, так как эти антитела обнаруживаются и при других РЗ [25]. Вир, наряду с фибрином и RA33, широко экспрессируется в синовиальной оболочке. Предполагается его косвенное участие в патогенезе РА [108, 109]. В ряде экспериментов показано, что Т-клетки, активированные Вир, могут обладать иммуномодуляторными свойствами [110].

Калпастатин, естественный ингибитор калпаина, широко представлен в цитоплазме практически всех клеток организма, однако его физиологическая роль и участие в патогенезе РА до конца не ясны. Вместе с тем известно, что IgG-антитела к калпастатину (анти-RA-1) повышают калпастатин-индуцированную протеазную активность калпаина, таким образом приводя к тканевому повреждению и воспалению. Существуют данные о повышенном содержании калпаина в синовиальной жидкости пациентов с РА и ОА, а эксперименты *in vitro* свидетельствуют о возможном участии калпаина в процессе суставной деструкции, демонстрируя его свойство способствовать деградации хрящевого протеогликана [20, 28]. Чувствительность и специфичность анти-RA-1 относительно РА составляют 31,1—57 и 63—71% соответственно.

Антитела к α -энолазе обнаруживаются при многих заболеваниях человека, включая аутоиммунную патологию. Тем не менее показано, что они могут быть полезны для диагностики РА, так как не обнаруживаются у пациентов со спондилоартритами и СШ, а около половины больных РА с высокой концентрацией данных антител отрицательны по РФ и АКА. Более того, существуют данные о корреляции уровня антител к α -энолазе с тяжестью суставной деструкции и их роли как предиктора неблагоприятного радиологического прогноза. Чувствительность определения этих аутоантител относительно РА составляет около 29%, а специфичность — 97% [29].

Острофазовый ответ

Воспаление является физиологической защитной реакцией организма в ответ на тканевое повреждение. Его основу составляет каскад биохимических и иммунологических процессов, направленных на элиминацию повреждающего фактора, заживление и восстановление нарушенных функций тканей и органов. Воспаление может носить как острый, так и хронический характер [111]. При РА процесс системного хронического воспаления сопровождается повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации таких острофазовых белков, как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (САА), фибриноген и матричная металлопротеиназа 3 (ММП3) (табл. 19).

Скорость оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) зависит от двух факторов: степени агрегации эритроцитов, определяющейся электростатическими свойствами мембран эритроцитов, которые изменяются под действием плазменных белков, и свойств самих эритроцитов. Факторами повышения СОЭ являются анемия, гиперхолестеринемия, беременность, воспаление, женский пол, пожилой возраст; факторами уменьшения — серповидноклеточная анемия, сфероцитоз, акантоцитоз, полицитемия, лейкоцитоз, микроцитоз, гипопрофибриногенемия, гипербилирубинемия, застойная сердечная недостаточность, кахексия. Увеличение

Таблица 18

Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность определения АЦФ

Тест	АЦФ
Чувствительность, %	59—80
Специфичность, %	95—99
AUC*	0,82—0,89

*Диагностическая эффективность рассчитана при помощи ROC-анализа и представлена в виде площади под кривой (AUC).

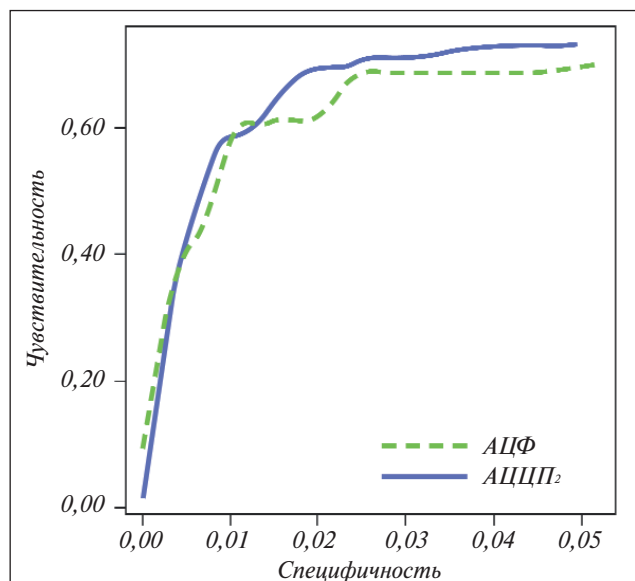


Рис. 3. Диагностическая эффективность АЦФ по сравнению с АЦЦП2

Таблица 19

Маркеры острой фазы воспаления при РА

Маркер	Метод определения	Норма
СОЭ	По Вестергрену	До 25 мм/ч
СРБ САА	Радиальная иммунодиффузия Турбидиметрия Нефелометрия ИФА	0—5 мг/л 5—30 мг/л
Фибриноген	Нефелометрия Коагулологический тест	2—4 г/л
ММП3	ИФА	М. $\approx$ 0—60 нг/мл Ж. $\approx$ 0—20 нг/мл

СОЭ наблюдается при злокачественных новообразованиях, инфекционной патологии, ревматических болезнях (8—33%) и других воспалительных заболеваниях. В 3—11% случаев не удается установить причину, лежащую в основе повышения СОЭ [112, 113]. СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный маркер системного воспаления. Его определение может быть полезным для мониторингирования течения РА, однако увеличение СОЭ не всегда корре-

лирует с активностью заболевания и не является основанием для изменения дозы глюкокортикоидов в отсутствие динамики клинических проявлений [114, 115].

Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при повышении СОЭ. Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола и рассчитывается по формуле: для женщин $\text{СОЭ (мм/ч)} = (\text{возраст в годах} + 10) / 2$; для мужчин $\text{СОЭ (мм/ч)} = (\text{возраст в годах}) / 2$ [116].

С-реактивный белок

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения [117]. По структуре СРБ относится к семейству пентраксинов с мол. массой 115–135 кДа и состоит из пяти идентичных негликолизированных полипептидных субъединиц с мол. массой 23,027 кДа, образующих циклическую дискообразную пентамерную структуру. Синтез СРБ происходит в гепатоцитах и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, а также ИЛ-1 и ФНО- α . Период полувыведения СРБ составляет 19 ч и является постоянной величиной в норме и при патологии. На фоне воспаления, инфекции или травматического повреждения уровень СРБ быстро возрастает в 100 раз и более. Сывороточная концентрация СРБ повышается до уровня более 5 мг/л уже через 6 ч после активации его синтеза в гепатоцитах, достигая максимальных значений через 24–72 ч [118]. Полагают, что при отсутствии очевидных причин (инфекция, травма, опухоль, аутоиммунная патология) небольшое увеличение СРБ может отражать хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки, связанное с атеросклерозом. По современным представлениям, даже незначительное повышение концентрации СРБ является независимым проспективным фактором риска кардиоваскулярных осложнений [119–124].

Определение СРБ классическими методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса, прогноза тяжести деструктивного поражения суставов у больных РА и дифференциальной диагностики РА и СКВ [125, 126]. Показано, что использование именно СРБ, а не СОЭ при подсчете DAS28 позволяет более достоверно оценить активность заболевания [127]. Определение базального уровня в.ч.СРБ имеет важное значение для стратификации больных РА по степени кардиоваскулярного риска. Базальная концентрация в.ч.СРБ менее 1 мг/л соответствует низкому, 1–3 мг/л — среднему, более 3 мг/л — высокому кардиоваскулярному риску. Уровень в.ч.СРБ от 3 до 10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а более 10 мг/л — с системным персистирующим «high grade» воспалением и еще более высоким кардиоваскулярным риском [128–130].

В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в пределах диапазона концентраций 5–500 мг/л. Высокочувствительный анализ СРБ (в.ч.СРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в

10 раз и более с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрации СРБ ниже 5 мг/л и используется для оценки базального уровня в.ч. СРБ и связанного с ним кардиоваскулярного риска [3].

В норме у 50% здоровых доноров концентрация СРБ в сыворотке крови составляет 0,8 мг/л. При этом индивидуальная базальная концентрация СРБ достаточно стабильна и не подвержена циркадным изменениям. В среднем нормальный уровень СРБ у взрослых составляет менее 5 мг/л, однако значения, превышающие 3 мг/л, могут указывать на высокий риск развития кардиоваскулярной патологии. У новорожденных (до 3 нед) уровень СРБ не превышает 4,1 мг/л; у детей — 2,8 мг/л [3].

Другие лабораторные маркеры острой фазы воспаления

Сывороточный амилоидный белок А (САА) является предшественником амилоидного белка А, основного компонента амилоидных отложений при вторичном амилоидозе. САА — апополипротеин с мол. массой 12,5 кДа, тесно ассоциированный с холестерином низкой плотности и способствующий увеличению транспорта холестерина из макрофагов в зону воспаления [131, 132]. Кроме того, САА служит лимфоцитарным хемоаттрактантом, стимулятором ангиогенеза и экспрессии матричных металлопротеиназ [133, 134]. При воспалительном ответе его уровень может повышаться более чем в 1000 раз [135]. В ряде публикаций показано, что САА может лучше, чем СРБ, отражать острое воспаление, уровень которого не повышается при вирусной инфекции, отторжении трансплантата и изменении доз принимаемых глюкокортикоидов [136]. Существуют данные, что САА является более чувствительным показателем активности РА, чем СРБ [137]. Возможно, повышенная концентрация САА является предиктором развития вторичного амилоидоза у больных РА [138]. Примерные значения нормального содержания САА в сыворотке составляют 5–30 мг/л [139].

Фибриноген (фактор I) — белок, синтезирующийся в основном в печени. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIa может превращаться в нерастворимый фибрин [140]. При РА повышение уровня фибриногена связано с активностью заболевания, содержанием фибрина в синовиальной жидкости и степенью выраженности его локальных внутрисуставных отложений [141, 142]. Нормальный уровень фибриногена в периферической крови составляет 2–4 г/л.

Матриксная металлопротеиназа 3 (ММП3) — фермент, ответственный за деградацию многих компонентов экстрацеллюлярного матрикса, при РА его высокая концентрация обнаруживается как в синовиальной жидкости, так и в ПК. Уровень ММП3 коррелирует с активностью заболевания, рентгенологическими проявлениями, СОЭ и концентрацией СРБ. Необходимо учитывать, что повышение ММП3 не является специфичным для РА, так как наблюдается и при других РЗ, например при реактивном и подагрическом артрите [143, 144]. Обсуждается роль ММП3 как показателя, позволяющего мониторировать эффективность лечения РА [136].

В последние годы широко изучается влияние на уровень маркеров РА базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), как синтетических, так и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В большинстве публикаций отмечается снижение уровня IgG РФ на фоне применения ГИПБ. Данные относительно

Таблица 20

Влияние противоревматических препаратов на уровень аутоантител и маркеров острой фазы воспаления

Препарат	Исследование	n	Длительность	Аутоантитела		Маркеры острой фазы воспаления		
				РФ	АЦЦП	СРБ	САА	ММПЗ
БПВП	Miculs T.R. [151] Ronnellind J. [152]	208 379	2 года 5 лет	▼	▼ —			
Инфликсимаб*	Triantafyllou A. [153]	30	30 нед			▼		
Инфликсимаб*/метотрексат	Bobbio-Pallavichini F. [154]	39	78 нед	▼	—	▼		
	Caramaschi P. [155]	27	22 нед	▼	—			
	de Ricke L. [90]	62	30 нед	▼	—			
	Allessandry C. [145]	43	24 нед	▼	▼	—		
Инфликсимаб*/БПВП	Nissinen R. [156]	25	6 нед	—	—			
Этанерцепт*	Klareskog L. [167]	2054	3—9 лет			▼		
Этанерцепт*/БПВП	Chen H. [158]	53	12 нед	▼	▼	▼		
Адалимумаб*	Atzeni F. [146]	57	48 нед	▼	▼	▼		
	Bos W. [147]	188	24 нед	▼	▼			
Ритуксимаб**	Grosjean C. [148]	21	28 нед	▼	▼			
Ритуксимаб**/этанерцепт*	Blank N. [159]	30	30 нед			▼		
Тоцилизумаб***	Jones G. [160]	286	24 нед			▼		
	Levi M. [161]	833	24 нед			▼	▼	
Тоцилизумаб***/БПВП	Beaulieu A. [162]	100/8	24 нед			▼		
Тоцилизумаб***/метотрексат	Garnero P. [163]	416	24 нед					▼

Примечание. *— ингибиторы ФНО-α; **— химерные антитела к CD20; ***— антитела к рецепторам ИЛ-6; (—) — нет эффекта; ▼ — снижение уровня; ▼ — незначительное снижение уровня.

влияния БПВП на уровень АЦЦП носят противоречивый характер; так, в большинстве исследований не выявлено снижения концентрации данных аутоантител, несмотря на улучшение клинических параметров, уменьшение активности заболевания и снижение уровня РФ. По другим данным, при применении БПВП уровень АЦЦП снижается лишь у небольшого процента пациентов [89]. Однако существуют исследования, свидетельствующие о значительном снижении уровня АЦЦП на фоне применения ингибиторов ФНО-α. Важно отметить, что достоверное снижение концентрации АЦЦП наблюдалось только у пациентов с клиническим улучшением. При этом низкий уровень АЦЦП позволял прогнозировать более выраженный ответ на терапию этими препаратами [145—147]. Применение химерных антител к CD20 (ритуксимаб) также вызывало снижение уровня АЦЦП, однако не удалось установить связи между их концентрацией и возникновением положительного ответа на терапию ритуксимабом [148] (табл. 20). На данный момент практически отсутствуют работы, посвященные взаимосвязи терапии БПВП с уровнем АМЦВ. Исключение составляет исследование E. Sato и соавт., выявивших более низкий уровень АМЦВ у лиц, ответивших на терапию инфликсимабом, по сравнению с пациентами, у которых положительный эффект отсутствовал [149].

Практически все БПВП в той или иной степени способствуют снижению уровня маркеров острой фазы воспаления. Показано устойчивое снижение содержания СРБ на фоне применения ингибиторов ФНО-α, ритуксимаба и тоцилизумаба. Также описано падение уровней САА и ММПЗ при использовании антител к рецепторам ИЛ-6.

Существуют также данные о тесной взаимосвязи концентрации инфликсимаба с уровнем СРБ и СОЭ [150].

Заключение

В настоящее время разработано и используется множество лабораторных методов определения и изучения иммунологических маркеров РЗ. Благодаря этим методикам достигнут значительный прогресс в исследовании диагностической ценности лабораторных маркеров РА. Однако прогресс в области клеточной и молекулярной биологии позволяет на принципиально новом уровне проводить исследования в области изучения патогенеза и диагностики этого заболевания.

Одним из перспективных подходов, как в диагностическом, так и в прогностическом плане, является определение аутоантител к множеству различных мишеней в одном биологическом образце, т. е. исследование индивидуального профиля аутоантител. Примером принципиально нового уровня лабораторных исследований, позволяющих осуществить эту задачу, могут служить микрочиповые технологии. Использование микрочипов позволяет проводить одновременное многопараметрическое тестирование сотен образцов не только для обнаружения аутоантител, но и для определения профиля острофазового воспалительного ответа, включающего белки острой фазы и противовоспалительные цитокины. Создание таких современных технологий, как двухмерный электрофорез, масс-спектрометрия, мультиплексный анализ и проточная цитофлуориметрия, делает возможным поиск новых кандидатных биомаркеров, задействованных в патогенезе РА, в результате которого станет возможным выделить и охарактеризовать показатели, имеющие наибольшее диагностическое и

прогностическое значение для данного заболевания [140]. Кроме этого, становится возможным оценить на новом

уровне влияние на течение РА лекарственной терапии, в частности — использования ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Тер арх 2001;8:43—6.
2. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Arthritis Rheum 2002;47:429—33.
3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. М., 2006; с. 3.
4. Wilk A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F. et al. IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. Arthritis Rheum 2004;51:291—8.
5. Кишкун А.А., Арсенин С.Л., Кольченко О.Л. Доказательная лабораторная медицина. Клин лаб диагност 2005;5:24—32.
6. Мошкин А.В., Долгов В.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике. М.: Медиздат, 2004; 63—4.
7. Насонов Е.Л. Ранняя диагностика и фармакотерапия ревматоидного артрита: новые рекомендации для ревматологов и терапевтов. Врач 2002;9:3—7.
8. Kim J. M., Weisman M.H. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? Arthritis Rheum 2000;43(3):473—84.
9. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные. Клин мед 2007;85(8):4—9.
10. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. и др. Диагностическое значение антител к модифицированному циклическому виментину при раннем ревматоидном артрите. Клин лаб диагност 2008;8:27—9.
11. Ursum J., Schaardenburg D., Nielen M. The value of antibodies to mutated citrullinated vimentin in early arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):339.
12. DeJaco C., Klotz V., Larcher H. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006;8(4):119—25.
13. Bang H., Luthke K., Gauliard A. et al. Mutated citrullinated vimentin (MCV) as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl. II):144.
14. Rheumatoid arthritis, Oxford University press, 2006; p. 193—7.
15. Nienhuis R.L.F., Maudema E.A. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. Ann Rheum Dis 1964;23:302—5.
16. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Сперанский А.И. Антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину: новые серологические маркеры ревматоидного артрита. Клин ревматол 1993;2:20—4.
17. Hoet R.M., van Venrooij W.J. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. Springer Verlag, In Rheumatoid Arthritis 1992:299—318.
18. Despres N., Boire G., Lopez-Longo F.J. et al. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994;21:1027—33.
19. Hueber W., Hassfeld W., Smolen J.S. et al. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999;38:155—9.
20. Goldbach-Mansky R., Lee J., Mc Coy A. et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000;2:236—43.
21. Escalona M., Lopez-Longo F.J., Gonzalez C.M. et al. Anti-Sa sera from patients with rheumatoid arthritis contain at least 2 different subpopulations of anti-Sa antibodies. J Rheumatol 2002;29:2053—60.
22. Hayem G., Chazeraï P., Combe B. et al. Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999;26:7—13.
23. Young B.J., Mallya R.K., Leslie R.D. et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. Br Med J 1979;2:97—9.
24. Dubucquoi S., Solau-Gervais E., Lefranc D. et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2004;63:415—9.
25. Bodman-Smith M., Corrigan V., Berglin E. et al. Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1283—7.
26. Van der Cruyssen B., Cantaert T., Nogueira L. et al. Diagnostic value of anti-human citrullinated fibrinogen ELISA and comparison with four other anti-citrullinated protein assays. Arthritis Res Ther 2006;8(4):122—9.
27. Blaeb S., Specker C., Lacomme H. et al. Novel 68 kDa autoantigen detected by rheumatoid arthritis specific antibodies. Ann Rheum Dis 1995;54:355—60.
28. Mimori T., Suganuma K., Tanami Y. et al. Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium-dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:7267—71.
29. Saulot V., Vittecoq O., Charlonet R. et al. Presence of autoantibodies to the glycolytic enzyme-enolase in sera from patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46(5):1196—201.
30. Vincent C., Keyser F., Masson C. et al. Anti-perinuclear factor compared with the so called “antikeratin” antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. Ann Rheum Dis 1999;58:42—8.
31. Meyer O., Labarre C., Dougados M. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003;62:120—6.
32. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. Am J Med 1991;91:528—34.
33. Waaler E. On the occurrence of factoring human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscle. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1939;17:172—82.
34. Tigh H., Carson D. Rheumatoid factor. Textbook of rheumatology. Philadelphia, WB Saunders 1997; p. 241—9.
35. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315—24.
36. Hueber W., Utz P.J., Robinson W.H. Autoantibodies in early arthritis: advances in diagnosis and prognostication. Clin Exp Rheumatol 2003;21(Suppl. 31):59—64.
37. Jansen A., van der Horst-Bruinsma I., van Shaardenbzrg D. et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. J Rheumatol 2002;29:2074—6.
38. Nell V., Machold K., Eberl G. et al. The diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in patients with early arthritis. Ann Rheum Dis 2003;2(1):69.
39. Sinclair D., Hull D.G. Why do general practitioners request rheumatoid factor? A study of symptoms, requesting patterns and patients outcomes. Ann Clin Biochem 2003;30(2):131—7.
40. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 50—1.
41. Houssien D., Jonsson T., Davies E. et al. Clinical significance of IgA rheumatoid factor subclasses in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:2119—22.
42. Vencovsky J., Machacek S., Sedova L. et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:427—30.
43. Vossenaar E., Nijenhuis S., Helsen M. et al.

Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2489–500.

44. Makrygiannakis D., Klint E., Lundberg I. et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1219–22.
45. Menard H., Lapointe E., Rochdi M. et al. Insights into rheumatoid arthritis derived from the Sa immune system. *Arthritis Res* 2000;2:429–32.
46. Masson-Bessiere C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E. et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001;166:4177–84.
47. Bobbio-Pallavicini F., Caporali R., Alpini C. et al. Predictive value of antibodies to citrullinated peptides and rheumatoid factors in anti-TNF-alpha treated patients. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:287–95.
48. Schellekens G., Visser H., de Jong B. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155–63.
49. Vossenaar E.R., Despres N., Lapointe E. et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004;6:142–50.
50. Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H. et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101(1):273–81.
51. El-Gabalawy H.S., Wilkins J.A. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:86–9.
52. Vossenaar E.R., Smeets T.J., Kraan M.C. et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3485–94.
53. Hill A.J., Southwood S., Sette A. et al. Cutting edge: the conversation of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;17:538–41.
54. Schur P. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: diagnostic, predictive, and monitoring value in RA. *Int J Adv Rheumatol* 2005;3(3):77–83.
55. Suzuki A., Yamada R., Chang X. et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395–402.
56. Genevay S., Hauem G., Verpillat P. et al. An eight year prospective study of outcome prediction by antiperinuclear factor and antikeratin antibodies at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;6:734–6.
57. Serre G., Vincent C. Filaggrin (keratin) autoantibodies. In: *Autoantibodies*. Amsterdam, London, New York 1996; 271–6.
58. Vincent C., Simon M., Sebbag M. et al.

Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(5):838–46.

59. Pamela L., Palosio T., Aho K. et al. Association of autoantibodies to filaggrin with an active disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:32–5.
60. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845–51.
61. Lopez-Longo F., Rodriguez-Mahou M., Sanchez-Ramon S. et al. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide versus Anti-Sa Antibodies in Diagnosis of Rheumatoid Arthritis in an Outpatient Clinic for Connective Tissue Disease and Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2006;33:1476–81.
62. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2004;12:64–8.
63. Coenen D., Verschueren P., Westhovens R. et al. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2007;53(3):498–504.
64. Szekanecz Z., Tumpek J., Szabo Z. et al. The INOVA CCP3.1 IGA/IGG ELISA represents significant improvement in the laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):568.
65. Nijenhuis S., Zendman A., Vossenaar E. et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta* 2004;350:17–34.
66. Lee D.M., Schur P.H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870–4.
67. Suzuki K., Sawada T., Murakami A. et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:197–204.
68. Nell V.P., Machold K.P., Stamm T.A. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1731–6.
69. Bizzaro N., Mazzanti G., Tonutti E. et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089–93.
70. Bas S., Genevay S., Meyer O., Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(5):677–80.
71. Lakos G., Soos L., Fekete A. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):569.

72. Verport K.R., Jol-van der Zijde C.M., Papendrecht-van der Voort E.A. et al. Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response. *Arthritis Rheum* 2006;54:3799–808.
73. Salvador G., Gomez A., Vinas O. et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003;42:972–5.
74. Mediawake R., Isenberg D.A., Schellekens G.A. et al. Use of anticitrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:67–8.
75. van Rossum M., van Soesbergen R., de Kort S. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(4):825–8.
76. Low J.M., Chauhan A.K., Kietz D.A. et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(9):1829–33.
77. Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):608–11.
78. Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G. et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004;6(2):137–41.
79. van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J. et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709–15.
80. Rantapaa-Dahlqvist S., de Jong B., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741–9.
81. Nielen M., van Schaardenburg D., Reesink H. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.
82. Riedemann J., Munoz S., Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis — a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005;2:69–76.
83. Berglin E., Padyukov L., Sundin U. et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:303–8.
84. Zeng X., Ai M., Tian X. et al. Diagnostic

- value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1451—5.
85. Niewold T., Harrison M., Paget S. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 2007;100:193—201.
 86. Novikov A.A., Alexandrova E.N., Karateev D.E. et al. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin, cyclic citrullinated peptide and IgM rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):333.
 87. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090—5.
 88. Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during three years in early rheumatoid arthritis (the TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085—9.
 89. Zendman A., van Venrooij W., Pruijn G. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:20—5.
 90. de Rycke L., Peene I., Hoffman I. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extraarticular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587—93.
 91. Ota F., Maeshima A., Yamashita S. et al. Activin A induces cell proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2442—9.
 92. Marinova-Mutafchieva L., Taylor P., Funa K. et al. Mesenchymal cells expressing bone morphogenetic protein receptors are present in the rheumatoid arthritis joint. *Arthritis Rheum* 2000;43:2046—55.
 93. Xue C., Takahashi M., Hasunuma T. et al. Characterisation of fibroblast-like cells in pannus lesions of patients with rheumatoid arthritis sharing properties of fibroblasts and chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 1997;56:262—7.
 94. Vossenaar E.R., Radstake T.R., van der Heijden A. et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis* 2004;63:373—81.
 95. Bang H., Egerer K., Gauliard A. et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2503—11.
 96. Zimmermann C., Hoeffler E., Steiner G. Diagnostic value of anti-CCP and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):149.
 97. Matsson L., Mullazehi M., Wick M. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:36—45.
 98. Boire G., Gosette P., Combe B. et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:529—603.
 99. Rodrigues-Mahou M., Lopez-Longo F., Sanchez-Ramon S. et al. Association of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Anti-Sa/Citrullinated Vimentin Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Res)* 2006;55(4):657—61.
 100. Nielsen M., van der Horst A., van Schaardenburg D. et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) arthritis have diagnostic and prognostic value in early. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199—204.
 101. Steiner G., Hartmuth K., Skinner K. Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. *J Clin Invest* 1992;90:1061—6.
 102. Hassfeld W., Streiner G., Graninger W. et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:199—203.
 103. Hassfeld W., Steiner G., Studnicka-Benke A. et al. Autoimmune response to the spliceosome: an immunological link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995;38:777—85.
 104. Meyer O., Tauxe F., Fabregas D. et al. Anti-RA33 antinuclear antibody in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease: comparison with antikeratin and antiperinuclear antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:473—8.
 105. Sasso E.N. Immunoglobulin V genes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:809—36.
 106. Cordonnier C., Meyer O., Palazzo E. et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, perinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996;35:620—4.
 107. Richter Cohen M., Steiner G., Smolen J. et al. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset. *Br J Rheumatol* 2005;37:421—4.
 108. Blaeb S., Union S., Raymackers J. et al. The stress protein BiP is overexpressed and is a major B- and T-cell target in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:971—80.
 109. Matsumoto I., Straub A., Benoist C. et al. Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science* 1999;286:1732—5.
 110. Corrigall V., Bodman-Smith M., Brunst M. et al. Inhibition of antigen-presenting cell function and stimulation of human peripheral blood mononuclear cells to express an anti-inflammatory cytokine profile by the stress protein BiP: relevance to the treatment of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1164—71.
 111. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999;48 с.
 112. Sox H.C., Liang M.H. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515—23.
 113. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257—74.
 114. Myklebust G., Gran J.T. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1161—8.
 115. Gonzalez-Gay M., Rodriguez-Valverde V., Blanco R. et al. Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate. A more benign syndrome. *Arch Intern Med* 1997;157:317—20.
 116. Miller A., Green M., Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:266.
 117. Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141—212.
 118. Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351—7.
 119. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:419—20.
 120. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;7:53—62.
 121. Libby P., Ridker P., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135—43.
 122. Ridker P., Cushman M., Stampfer M. et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973—9.
 123. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836—43.
 124. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363—9.
 125. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805—12.
 126. Scott D.L. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;69(Suppl.):55—65.
 127. Wells G., Becker J., Teng J. et al. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) disease progression in patients with rheumatoid and EULAR response criteria based on CRP against arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):954—60.
 128. Ridker P.M. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke.

- Circulation 2003;108:81—5.
129. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Pineiro A. et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219—23.
 130. Barnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:576—82.
 131. Malle E., De Beer F. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427—35.
 132. Tam S., Flexman A., Hulme J. et al. Promoting export of macrophage cholesterol: the physiological role of a major acute-phase protein, serum amyloid A. *J Lipid Res* 2002;43:1410—20.
 133. Thorn C.F., Lu Z.Y., Witehead A.S. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol* 2004;59:152—8.
 134. Mullan R., Breshnikan B., Golden-Mason L. et al. Acute-phase serum amyloid A stimulation of angiogenesis, leukocyte recruitment, and matrix degradation in rheumatoid arthritis through an NF- κ B-dependent signal transduction pathway. *Arthritis Rheum* 2006;54:105—14.
 135. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39—48.
 136. Dayer E., Dayer J., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(9):512—20.
 137. Cunnane G., Grehan S., Geoghegan S. et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:58—63.
 138. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24—9.
 139. Chambers R., Macfarlane D., Whicher J. et al. Serum amyloid-A protein concentration in rheumatoid arthritis and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983;42:665—7.
 140. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000;261 с.
 141. Bach R., Gormsen J. Fibrinolytic and fibrin stabilizing activity of synovial membranes. *Ann Rheum Dis* 1976;29:287—93.
 142. Flick M., Jeunesse C., Talmage K. et al. Fibrin(ogen) exacerbates inflammatory joint disease through a mechanism linked to the integrin α M β 2 binding motif. *J Clin Invest* 2007;117:3224—35.
 143. Ribbens C., Andre B., Kaye O. et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase 3 levels are increased in inflammatory arthritis whether erosive or not. *Rheumatology* 2000;39:1357—65.
 144. Posthumus M., Limburg P., Westra J. et al. Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods with and without progression of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2003;21:465—72.
 145. Alessandri C., Bombardieri M., Papa N. et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF α therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1218—21.
 146. Atzeni F., Puttini P., Dell'Acqua D. et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:3.
 147. Bos W., Bartelds G., de Koning M. et al. Decrease in rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody levels is associated with response to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):74.
 148. Grosjean C., de Chaisemartin L., Nicaise-Roland P. et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):196.
 149. Sato E., Inoue E., Shidara K. et al. Usefulness of MCV as a marker for disease activity as well as a predicting factor for the efficacy of infliximab treatment in a large observational cohort of Japanese RA patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):313.
 150. Chu Miow Lin D., Ducourau E., Mulleman D. et al. Infliximab concentration is predictive of control of disease activity and maintenance of treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):177.
 151. Mikuls T.R., O'Dell J.R., Stoner J.A. et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004;50:3776—82.
 152. Ronnelid J., Wick M., Lampa J. et al. Longitudinal analysis of anti-citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow-up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status is a stable phenotype that predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1744—9.
 153. Triantafyllou A., Pырpasopoulou A., Anyfanti P. et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with active inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):333.
 154. Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6:264—72.
 155. Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int* 2005;26(1):58—62.
 156. Nissinen R., Leirisalo-Repo M., Peltomaa R. et al. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:681—7.
 157. Klareskog L., Moreland L., Cohen S. et al. Safety and efficacy of over 10 years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):175.
 158. Chen H., Lin K., Chen C. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:35—9.
 159. Blank N., Max R., Briem S. et al. Combination therapy with rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):188.
 160. Jones G., Gu J., Lowenstein M. et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):89.
 161. Levi M., Frey N., Grange S. et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):192.
 162. Beaulieu A., McKay J., Pavelka K. et al. Treatment with the humanized anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab results in rapid improvements in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: results from a pooled analysis of clinical trial data from option and toward. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):195.
 163. Garnero P., Mareau E., Thompson E. The anti-IL-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) combined with methotrexate (MTX) has beneficial effects on bone and cartilage metabolism in patients with rheumatoid arthritis (RA): results of a phase III 24 week randomized placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):193.

Поступила 12.03.09