

Деструкция костной ткани при ревматоидном артрите: роль аутоантител

А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Sergeyevna Avdeyeva
9056249400@mail.ru

Поступила 22.05.13

Цель — оценить взаимосвязь между уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), ревматоидным фактором (РФ) и рентгенологическими признаками деструктивных изменений в суставах при РА.

Материал и методы. Обследовано 114 больных РА. Все больные получали терапию базисными противовоспалительными препаратами и 61,4% — глюкокортикоидами. Определение СОЭ осуществляли методом Вестергрена, сывороточную концентрацию АМЦВ (ЕД/мл) — методом иммуноферментного анализа (ИФА), уровень АЦЦП (ЕД/мл) — электрохемилюминесцентным методом и методом ИФА. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Шарпа.

Результаты. Значение общего счета Шарпа (ОСШ; Ме [25-й; 75-й перцентили]) составило — 89 [57; 117], количество эрозий — 9 [3; 27], количество сужений — 76 [51; 99], уровень АМЦВ — 470,2 [106,9; 1000] ЕД/мл. В зависимости от уровня позитивности по IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ все пациенты были разделены на группы. Среди высоко позитивных по АМЦВ больных (n=80) отмечалось большее значение ОСШ (96,5 [66,0; 120,0]), количества сужений (82,0 [60,5; 105,5]) и более высокая воспалительная активность заболевания (СОЭ 40 [30; 61]) по сравнению с негативными/низкопозитивными больными (57 [31; 88], 50 [29; 82], 30 [21; 48,5]) соответственно, $p < 0,05$, $n=25$). Достоверных различий в суставной деструкции в группах больных в зависимости от позитивности по IgM РФ и АЦЦП выявлено не было.

Заключение. АМЦВ в большей степени влияет на деструкцию костной ткани, а также ассоциируется с более высокой воспалительной активностью заболевания по сравнению с АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, деструкция суставов, IgM ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, маркеры воспаления.

BONE DESTRUCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ROLE OF AUTOANTIBODIES

A.S. Avdeyeva, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, M.V. Cherkasova, E.L. Nasonov

Objective: to assess an association between the levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), anti-modified citrullinated vimentin antibodies (anti-MCV), rheumatoid factor (RF), and X-ray signs of destructive changes in RA joints.

Subjects and methods. One hundred and fourteen patients with RA were examined. All the patients received therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and 61.4% took glucocorticoids. The investigators determined erythrocyte sedimentation rate (ESR) by the Westergren method, serum anti-MCV concentrations (U/ml) by enzyme immunoassay (EIA), anti-CCP levels by electrochemiluminescence and EIA. The modified Sharp method was used to quantify X-ray changes.

Results. The total Sharp score (TSS; Me [the 25th and 75th percentile]) was 89 [57; 117]; the number of erosions and stenoses was 9 [3; 27] and 76 [51; 99], respectively; anti-MCV levels were 470.2 [106.9; 1000] U/ml. According to the level of RF IgM-, anti-CCP-, and anti-MCV-positivity, all the patients were divided into groups. High anti-MCV positive patients ($n = 80$) were observed to have higher TSS (96.5 [66.0; 120.0]), a larger number of stenosis (82.0 [60.5; 105.5]), and greater inflammatory disease activity (ESR, 40 [30; 61]) than negative/low positive patients ($n = 25$) who had 57 [31; 88], 50 [29; 82], 30 [21; 48.5] respectively; $p < 0.05$). No significant differences in joint destruction were found in the patient groups according to RF IgM- and anti-CCP-positivity.

Conclusion. Anti-MCV shows a greater degree of bone destruction and is associated with higher inflammatory disease activity than anti-CCP.

Key words: rheumatoid arthritis, joint destruction, IgM rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-modified citrullinated vimentin antibodies, inflammatory markers.

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, включая ревматоидные факторы (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), наличие которых вносит существенный вклад в течение и прогноз заболевания [1]. Предполагается, что аутоантитела не только являются диагностическим маркером РА, но и принимают непосредственное участие в патогенезе заболевания [1]. АЦБ представлены антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и рядом других антител. В настоящее время IgM РФ и АЦБ рассматриваются как разные системы антител, что позволяет выделить два клинико-лабораторных субтипа РА,

различающихся по тяжести течения и подходам к проводимой терапии [2–7]. Повышение концентрации IgM РФ достоверно коррелирует с острофазовыми показателями (СОЭ, С-реактивный белок — СРБ) и в большей степени отражает активность воспаления, чем АЦЦП [6]. АЦЦП меньше зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [2, 5] и ассоциируются с более тяжелым течением заболевания, а также ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивных изменений суставов [7–10]. В последние годы большое внимание уделяется роли АМЦВ в прогнозировании выраженной суставной деструкции при РА [11].

Деструкция костной и хрящевой ткани — одно из основных проявлений РА, она приво-

дит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Основными клетками, обеспечивающими резорбцию и ремоделирование костной ткани на протяжении всей жизни, служат остеокласты. Разрушение костной и хрящевой ткани осуществляется за счет двух основных механизмов: создания кислой среды, что позволяет растворять неорганические компоненты костного матрикса, и секреции протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ — ММП — и катепсина), необходимых для деградации белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса [12]. Наиболее важными молекулами, стимулирующими процесс остеокластогенеза, являются макрофагальный колониестимулирующий фактор (MCSF) и RANKL (лиганд рецептора — активатора ядерного фактора NF-κB) [13–16]. RANKL — растворимый лиганд RANK, играющий ключевую роль в молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани. RANKL продуцируется синовиальными фибробластами и активированными Т-лимфоцитами. При связывании со специфическим рецептором RANK, расположенным на предшественниках остеокластов, RANKL стимулирует остеокластогенез и костную резорбцию [13, 14, 17]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ17, характерная для РА, приводит к повышенной выработке RANKL [18–20]. Получены данные о непосредственном влиянии ФНОα на остеокластогенез путем связывания с ФНО-рецептором 1-го типа на поверхности остеокластов [21, 22]. Важным фактором формирования остеокластов и усиления костной резорбции при РА являются АЦБ. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана способность АМЦВ специфически взаимодействовать с цитруллинированным виментином, экспрессирующимся на мембране предшественников остеокластов [23, 24]. Этот процесс индуцирует продукцию ФНОα и опосредуемую данным цитокином экспрессию рецепторов MCSF

и RANKL, что повышает чувствительность предшественников остеокластов к дифференцировке в зрелые остеокласты.

Цель исследования: оценить взаимосвязь между уровнем АЦБ (АЦЦП и АМЦВ) и рентгенологическими признаками деструктивных изменений в суставах у больных РА.

Материал и методы

Обследовано 114 больных с достоверным по классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. диагнозом РА, наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР» РАМН в период с 2009 по 2012 г. Общая клиничко-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1 и 2.

Как видно из таблиц, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ (82,5%) и АЦЦП (83,3%), имели высокую клиническую (DAS28 >5,1) и лабораторную (СОЭ >35 мм/ч, СРБ >20 мг/л) активность заболевания.

На момент начала наблюдения у 2 (1,8%) больных артрит был неэрозивным, у остальных рентгенологически выявлялись деструктивные изменения в мелких суставах кистей или стоп различной степени выраженности. Большинство пациентов (77,2%) принадлежали ко II функциональному классу (ФК). Пациенты получали БПВП (95,6%), основным из которых был метотрексат (75,4%), и ГК (61,4%).

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы (ВГН) IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Выделены высокопозитивные (>45,0 МЕ/мл), низкопозитивные (15,0–45,0 МЕ/мл) и негативные (≤15,0 МЕ/мл) уровни IgM РФ. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; ВГН 17,0 ЕД/мл) и методом иммунофермент-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=114)

Показатель	Значение
Пол, м/ж	21/93
Возраст, годы, Ме [ИР]	53,0 [42,0; 60,0]
Длительность заболевания, мес, Ме [ИР]	60,0 [28,0; 108,0]
Стадия РА, n (%): I/II/III/IV	2 (1,8)/50 (43,9)/46 (40,4)/16 (14)
ФК, n (%): I/II/III/IV	19 (16,7)/88 (77,2)/7 (6,1)/0
Внесуставные проявления РА, n (%)	51 (44,7)
ЧБС28, Ме [ИР]	10,0 [7,0; 15,0]
ЧПС28, Ме [ИР]	8,0 [4,0; 12,0]
Боль (ВАШ), мм, Ме [ИР]	56,5 [40,0; 70,0]
DAS28, баллы, Ме [ИР]	5,9 [5,2; 6,7]
HAQ, баллы, Ме [ИР]	1,6 [1,1; 2,1]
Терапия БПВП, n (%):	
метотрексат	86 (75,4)
лефлуномид	19 (16,7)
сульфасалазин и др.	9 (7,9)
комбинация двух БПВП	5 (4,4)
отсутствие терапии БПВП на момент включения в исследование	5 (4,4)
Прием ГК, n (%)	70 (61,4)

Примечание. ЧБС28 — число болезненных суставов из 28, ЧПС28 — число припухших суставов из 28, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГК — глюкокортикоиды.

Таблица 2 Уровень лабораторных показателей (n=114)

Показатель	Значение
СОЭ, мм/ч, Ме [ИР]	38,0 [29,0; 60,0]
СРБ, мг/мл, Ме [ИР]	22,4 [2,7; 47,2]
IgM РФ, МЕ/мл, Ме [ИР]	181,3 [47,6; 474,0]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	85 (74,6)
низкопозитивный	9 (7,9)
негативный	20 (17,5)
АЦЦП, уровень, n (%):	
высокопозитивный	86 (75,4)
низкопозитивный	9 (7,9)
негативный	19 (16,7)
АМЦВ, Ед/мл, Ме [ИР] (n=106)	470,2 [106,9; 1000,0]
Уровень, n (%):	
высокопозитивный	79 (74,5)
низкопозитивный	13 (12,3)
негативный	14 (13,2)

ного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; ВГН 5,0 ЕД/мл). Отмечены высокопозитивные ($>50,0$ ЕД/мл при использовании электрохемилюминесцентного метода и $>15,0$ ЕД/мл при использовании ИФА), низкопозитивные ($17,0$ – $50,0$ и $5,0$ – $15,0$ ЕД/мл) и негативные ($\leq 17,0$ и $\leq 5,0$ ЕД/мл) уровни АЦЦП соответственно. Определение концентрации АМЦВ в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя ВГН для АМЦВ составляла $20,0$ ЕД/мл. Выделены высокопозитивные ($>60,0$ ЕД/мл), низкопозитивные ($20,0$ – $60,0$ ЕД/мл) и негативные ($\leq 20,0$ ЕД/мл) уровни АМЦВ.

Данные рентгенологического обследования были доступны для анализа 95 больных. Для количественной оценки рентгенологических изменений использовался модифицированный метод Шарпа [25, 26].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [ИР, 25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов индексы DAS28, равный $5,9$ [5,2; 6,7]; SDAI $34,4$ [23,5; 45,5]; CDAI $30,5$ [20,9; 41] соответствовали высокой активности заболевания. При этом число пациентов с высокой актив-

ностью по DAS28 составляло 86 (75,4%), по SDAI – 77 (67,5%) и по CDAI – 81 (71%). Повышенный уровень СРБ регистрировался у 100 (87,7%) пациентов, СОЭ – у 70 (61,4%) больных.

Была выявлена положительная корреляция уровня IgM РФ с DAS28 ($r=0,3$; $p=0,02$), SDAI ($r=0,3$; $p=0,02$) с СОЭ ($r=0,3$; $p=0,003$), концентрации АМЦВ с SDAI ($r=0,25$; $p=0,02$) и CDAI ($r=0,3$; $p=0,02$). Достоверных корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено ($p > 0,05$).

Медиана общего счета Шарпа (ОСШ) в модификации ван дер Хейде составила 89 [57; 117], количества эрозий – 9 [3; 27], количества сужений суставных щелей – 76 [51; 99].

В зависимости от уровня позитивности по IgM РФ, АЦЦП и АМЦВ все больные были разделены на группы. Достоверных различий в демографических показателях, терапии БПВП и ГК, активности заболевания, суставной деструкции, а также уровне лабораторных маркеров в группах больных в зависимости от позитивности по IgM РФ и АЦЦП не выявлено ($p > 0,05$). Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечались большее количество сужений, более высокое значение ОСШ по сравнению с негативными/низкопозитивными больными ($n=27$; $p < 0,05$; табл. 3, см. рисунок). Уровень острофазовых показателей (СОЭ) также был выше среди пациентов этой группы. Следует отметить, что среди высокопозитивных по АМЦВ больных РА чаще регистрировались высокопозитивные уровни IgM РФ и АЦЦП ($p < 0,05$; см. табл. 3).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между гиперпродукцией АЦБ и развитием деструктивного поражения суставов у больных РА. Высокий

Таблица 3 Характеристика больных РА в зависимости от уровня позитивности по АМЦВ, Me [ИР]

Показатель	Высокопозитивные по АМЦВ ($n=79$)	Негативные/низкопозитивные по АМЦВ ($n=27$)
Возраст, годы	53,5 [44,5; 62,5]	48,0 [35,5; 59,0]
Длительность заболевания, мес	60,0 [28,5; 111,0]	72,0 [33,0; 121,0]
Пол (м/ж), n	17/62	3/24
Прием БПВП (метотрексат/другие БПВП), %	79,7/13,9	81,5/18,5
DAS28, баллы	5,9 [5,1; 6,7]	5,8 [5,1; 6,4]
SDAI, баллы	34,2 [22,9; 45,9]	30,2 [21,6; 39,7]
CDAI, баллы	30,0 [18,8; 39,0]	27,5 [20,7; 34,5]
СОЭ, мм/ч	40,0 [30,0; 61,0]	30,0 [21,0; 48,5]**
СРБ, мг/л	23,1 [12,4; 48,2]	18,4 [10,5; 37,0]
Число негативных/низкопозитивных по IgM РФ, n (%)	14 (17,7)	15 (55,6)*
Число высокопозитивных по IgM РФ, n (%)	65 (82,3)	12 (44,4)*
Число негативных/низкопозитивных по АЦЦП, n (%)	4 (5)	19 (70,4)*
Число высокопозитивных по АЦЦП, n (%)	75 (95)	8 (29,6)*
Количество эрозий	11,0 [4,0; 33,0]	6,0 [1,0; 18,0]
Количество сужений	82,0 [60,0; 105,0]	50,0 [29,0; 82,0]*
ОСШ в модификации ван дер Хейде	96,5 [65,0; 122,0]	57,0 [31,0; 88,0]*

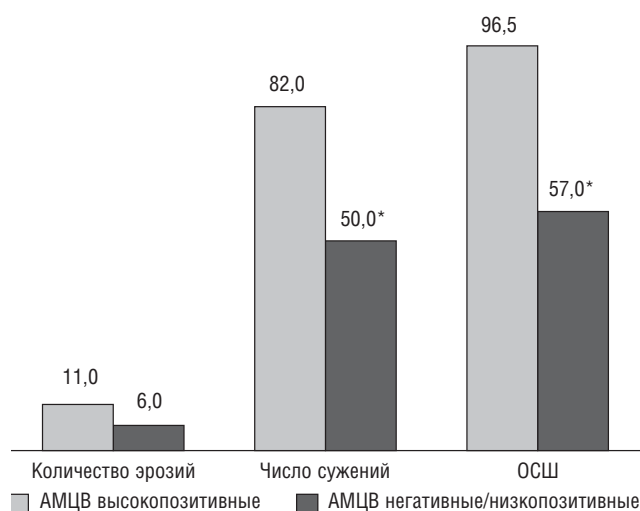
Примечание. Различия между группами достоверны: * – $p < 0,01$; ** – $p = 0,02$

уровень АМЦВ в большей степени ассоциируется с рентгенологическими показателями деструкции костной и хрящевой ткани по сравнению с АЦЦП. Сходные данные были получены S. Syversen и соавт. [27] при оценке прогностического значения АЦЦП и АМЦВ у 238 больных РА. Через 10 лет наблюдения в группе пациентов, позитивных по АМЦВ, отмечалась большая частота рентгенологического прогрессирования (по ОСШ), по сравнению с АЦЦП-позитивными больными: отношение шансов (ОШ) – 7,3 и 5,7 соответственно ($p < 0,01$). Рентгенологическое прогрессирование также зависело от уровня АМЦВ и было максимальным среди больных с концентрацией данного показателя выше 254 ЕД/мл. L. Mathsson и соавт. [28] на большой группе ($n=273$) больных РА также продемонстрировали большую скорость прогрессирования деструктивных изменений в суставах (по динамике индекса Ларсена) среди АМЦВ-позитивных пациентов. У больных, позитивных по АМЦВ и негативных по АЦЦП, была выявлена достоверно ($p < 0,05$) большая скорость рентгенологического прогрессирования через год и два года наблюдения по сравнению с серонегативными пациентами (по АМЦВ, АЦЦП). В исследовании H. Mansour и соавт. [29], включавшем 64 больных РА, через 2 года наблюдения среди АМЦВ-позитивных пациентов отмечалось большее количество эрозий ($20,22 \pm 8,85$) по сравнению с АМЦВ-негативными больными ($9,46 \pm 2,78$; $p < 0,05$). G. Voire и соавт. [30] продемонстрирована корреляция между наличием антител к цитруллинированному виментину (Sa-антигену) и тяжелым течением заболевания (ОШ 8,83; $p < 0,005$); при оценке прогностического значения АЦЦП подобной взаимосвязи не было получено ($p > 0,05$). По нашим данным, высокопозитивные уровни АМЦВ ассоциируются с более выраженными деструктивными изменениями в суставах (большее значение ОСШ, а также большее количество сужений суставных щелей). Среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов достоверно чаще регистрировались высокие уровни IgM РФ и АЦЦП, что, бесспорно, оказывало дополнительное влияние на скорость и выраженность суставной деструкции в этой группе больных. При анализе групп пациентов, высокопозитивных и негативных/низкопозитивных по АЦЦП, достоверных различий в ОСШ, количестве эрозий и сужений суставных щелей не получено ($p > 0,05$). Возмож-

но, причина подобных различий заключается в разном происхождении и эпитопной специфичности АЦБ. Виментин – цитруллинированный белок естественного происхождения, который синтезируется и модифицируется в макрофагах синовиальной оболочки под действием провоспалительных цитокинов. В отличие от синтетического циклического цитруллинированного пептида, характеризующегося наличием одного цитруллинированного эпитопа, модифицированный цитруллинированный виментин обладает значительно большим количеством эпитопов (около 45), способных связываться с антителами [31]. Также в последнее время получены данные о патогенетической взаимосвязи между АМЦВ и активностью остеокластов у больных РА. U. Naege и соавт. [23, 24] оценили содержание маркеров костной резорбции (СТХ-I, катепсина К и тартрат-резистентной кислой фосфатазы 5b – TRAP5b) в группах серопозитивных и серонегативных по АЦБ больных РА. Среди АЦБ-позитивных пациентов был выявлен более высокий уровень СТХ-I по сравнению с АЦБ-негативными, причем уровень АЦБ коррелировал с концентрацией СТХ-I в сыворотке крови. Уровень других маркеров костной деструкции также оказался наиболее высоким в группе АЦБ-позитивных больных РА. Концентрация маркеров формирования костной ткани (TRAP5b) достоверно не различалась в обследованных группах. Авторами показано уменьшение уровня PAD4 с параллельным увеличением экспрессии PAD2 и цитруллинированного виментина в процессе дифференцировки предшественников остеокластов в зрелые клетки. Методом лазерной сканирующей микроскопии было выявлено прямое связывание сывороточных АМЦВ с цитруллинированным виментином на поверхности предшественников остеокластов, вызывавшее дозозависимую стимуляцию костной резорбции и остеокластогенеза. Адаптивный перенос аффинно-очищенных АМЦВ человека индуцировал у мышей Rag 1^{-/-} увеличение числа остеокластов в метафизах костей, повышение сывороточной концентрации ФНО α и СТХI без изменения уровня остеокальцина в крови, а также возрастание количества CD11b+CD14+ предшественников остеокластов селезенки с гиперэкспрессией мембранных рецепторов для MCSF и RANKL, что сопровождалось усилением костной резорбции и дифференцировки остеокластов.

По данным ряда авторов, выраженность деструктивных изменений в суставах при РА зависит от воспалительной активности заболевания [32–37]. В частности, продемонстрирована взаимосвязь между повышением уровня острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) и прогрессированием суставной деструкции [33–37]. Показано, что гиперпродукция АМЦВ ассоциируется с более высокой клинико-лабораторной активностью заболевания (DAS28, СОЭ, СРБ) и увеличением числа обострений в год [29, 38, 39]. В нашем исследовании была выявлена положительная корреляция уровня АМЦВ с индексами активности SDAI и CDAI, а также достоверное увеличение СОЭ среди высокопозитивных по АМЦВ пациентов, что может являться дополнительным прогностически неблагоприятным фактором тяжелого деструктивного поражения суставов у этой группы больных РА.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем АЦБ в сыворотке крови и развитием деструктивных изменений в суставах. АМЦВ в большей степени влияет на деструкцию костной ткани, а также ассоциируется с более высокой активностью заболевания, чем АЦЦП.



Выраженность деструктивных изменений в суставах в зависимости от уровня АМЦВ. * – $p < 0,05$ между группами

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В. и др. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2010;1:31–45.
- Aggarwal R., Liao K., Nair R. et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:1472–83.
- Song Y.W., Kang E.H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM* 2010;103:139–46.
- 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.
- Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659–72.
- Usum J., Bos W.H., van de Stadt R.J. et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthr Res Ther* 2009;11:7.
- Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinate antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthr Res Ther* 2009;11:125.
- Riedemann J.P., 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;23:69–76.
- Turesson C., Jacobsson L.T., Sturfelt G. et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:59–64.
- Machold K.P., Stamm T.A., Nell V.P. et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:342–9.
- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е. и др. Диагностическое значение антител к модифицированному циклическому виментину при раннем ревматоидном артрите. *Клин лаб диагн* 2008;8:27–9.
- Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthr Res Ther* 2007;9:203.
- Gravallese E.M., Manning C., Tsay A. et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is source of osteoclast differentiation factor. *Arthr Rheum* 2000;43:250–8.
- Shigeyama Y., Pap T., Kunzler P. et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:2523–30.
- Sato K., Suematsu A., Okamoto K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic T helper cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;220:2673–82.
- Seitz M., Loetscher P., Fey M.F. et al. Constitutive mRNA and protein production of macrophage colony-stimulating factor but not of other cytokines by synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1994;33:613–9.
- Stolina M., Adamu S., Ominsky M. et al. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 2005;20:1756–65.
- Lam J., Takeshita S., Barker J.E. et al. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481–8.
- Lubberts E., van den Bersselaar L., Oppers-Walgreen B. et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170:2655–62.
- Wei S., Kitauro H., Zhou P. et al. Teitelbaum SL: IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:282–90.
- Azuma Y., Kaji K., Katogi R. et al. Tumor necrosis factor- α induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem* 2000;275:4858–64.
- Matsumoto M., Sudo T., Maruyama M. et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is crucial in osteoclastogenesis induced by tumor necrosis factor. *FEBS Lett* 2000;486:23–8.
- Harre U., Georgess D., Bang H. et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791–802.
- Harre U., Georgess D., Axmann R. et al. Anti-citrullinated protein antibodies directly induce bone loss in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):59.
- Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743–5.
- Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
- Syversen S., Goll G., 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;69:345–51.
- Mathsson L., Mullazehi M., Wick M. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:36–45.
- Mansour H., Metwaly K., Hassan I. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med: Arthr Musculoskelet Dis* 2010;3:33–42.
- 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. *Arthr Res Ther* 2005;7:529–603.
- Vossenaar E.R., Despres N., Lapointe E. et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthr Res Ther* 2004;6:142–50.
- Welsing P., Landewe R., van Riel P. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthr Rheum* 2004;50:2082–93.
- Plant M.J., Williams A.L., O'Sullivan M.M. et al. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:1473–7.
- Van Leeuwen M.A., van Rijswijk M.H., van der Heijde D.M. et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:9–13.
- Van der Heide A., Remme C.A., Hofman D.M. et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:1466–74.
- Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.
- Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthr Rheum* 2001;44:1736–43.
- Bang H., Lüthke K., Gauliard A. et al. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):144.
- Roland P., Mignot S., Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthr Res Ther* 2008;10:142.