

Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров

Александрова Е.Н.¹, Новиков А.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Е.Н. Александрова – заведующая лабораторией клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



А.А. Новиков – ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. биол. наук



Е.Л. Насонов – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Николаевна Александрова;
 irramnlab@yandex.ru

Contact: Elena Aleksandrova;
 irramnlab@yandex.ru

Поступила 10.05.16

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали увеличению диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра исследуемых биомаркеров в ревматологии. В последнее десятилетие для определения биомаркеров ревматических заболеваний (РЗ) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей применяют высокотехнологичные автоматизированные аналитические системы с использованием как «классических» униплексных методов иммунохимического анализа (непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, иммуноблот, иммунодот, иммунонефелометрия, хемилюминесцентный иммунный анализ, радиоиммуноанализ), так и мультиплексных диагностических платформ на основе ДНК-, РНК-, белковых и клеточных микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, масс-спектрометрии.

Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, внутриклеточные сигнальные молекулы, протеазы, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры) является важным инструментом для профилактики, ранней диагностики, оценки активности, скорости прогрессирования, клинико-лабораторных субтипов РЗ, прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения.

Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут быть использованы в качестве терапевтических «мишеней». В настоящее время для лечения РЗ успешно применяются генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела и гибридные белковые молекулы), селективно ингибирующие провоспалительные цитокины и мембранные молекулы, опосредующие патологическую активацию иммунокомпетентных клеток. К альтернативным методам терапии РЗ относится использование низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, подавляющих активность тирозинкиназ. Важным направлением терапии РЗ является восстановление иммунологической толерантности и коррекция аутоиммунных нарушений с помощью аутологических гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стромальных клеток, аутологичных толерогенных дендритных клеток, Т- и В-регуляторных клеток, генной терапии, пептидных антигенов. Перспективы лабораторной диагностики РЗ связаны с необходимостью гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, поиском и клинической валидацией новых протеомных, транскриптомных и геномных биомаркеров.

Ключевые слова: ревматические заболевания; униплексные и мультиплексные методы лабораторной диагностики; геномика; транскриптомика; протеомика; молекулярные и клеточные биомаркеры; патогенетические, диагностические, предиктивные, прогностические, фармакодинамические, протективные биомаркеры.
Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-338.

CURRENT APPROACHES TO THE LABORATORY DIAGNOSIS OF RHEUMATIC DISEASES:
ROLE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOMARKERS

Aleksandrova E.N.¹, Novikov A.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Laboratory medicine in the early 21st century has achieved advances due to the development and prompt practical introduction of innovative molecular cell technologies, which have assisted in increasing the diagnostic sensitivity and specificity of laboratory tests and in substantially expanding the spectrum of study biomarkers in rheumatology. High-technology automated analytical systems using both classical uniplex methods for immunochemical analysis (indirect immunofluorescence test, enzyme immunoassay, immunoblotting, immunodot assay, immunonephelometry, chemiluminescence immunoassay, and radioimmunoassay) and multiplex diagnostic platforms based on DNA, RNA, protein and cellular microchips, polymerase chain reaction, flow cytometry, and mass spectrometry have been used in the past decade to determine biomarkers of rheumatic diseases (RD) in blood, synovial fluid, urine, biopsy specimens of the synovial membrane, kidney, and other affected tissues.

Present-day generation of molecular and cellular biomarkers (autoantibodies, acute-phase inflammatory proteins, cytokines, chemokines, vascular endothelial activation markers, immunoglobulins, complement components, lymphocyte subpopulations, osseous and cartilaginous tissue metabolic products, intracellular signaling molecules, proteases, and genetic, epigenetic, and transcriptomic markers) is an important tool for prevention, early diagnosis, assessment of disease activity, progression rate, clinical laboratory subtypes of RD, prediction of the efficiency of therapy and the risk of adverse events during treatment. Deciphering of the key pathogenetic mechanisms of RD could identify the molecular and cellular biomarkers that might be used as therapeutic targets. Biologicals (monoclonal antibodies and hybrid protein molecules) that selectively inhibit proinflammatory cytokines and membrane molecules mediating the pathological activation of immunocompetent cells are successfully used to treat RD today.

The alternative therapies of RD include the use of low-molecular-weight chemically synthesized agents that suppress the activity of tyrosine kinases. The important area of this therapy is to restore immunological tolerance and to correct autoimmune disorders by means of autologous hematopoietic stem cells, mesenchymal stromal cells, autologous tolerogenic dendritic cells, regulatory T and B cells, gene therapy, and peptide antigens. The prospects for the laboratory diagnosis of RD are associated with the necessity of harmonizing and standardizing the current methods to determine autoantibodies and with the search for and clinical validation of novel proteomic, transcriptomic, and genomic biomarkers.

Key words: rheumatic diseases; uniplex and multiplex methods for laboratory diagnosis; genomics; transcriptomics; proteomics; molecular and cellular biomarkers; pathogenetic, diagnostic, predictive, prognostic, pharmacodynamics, protective biomarkers.

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):324-338 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-324-338>

Анализ мировых тенденций развития медицинской науки показывает, что бурный прогресс ревматологии в XXI в. тесно связан с формированием трансляционной, предсказательной, профилактической, персонализированной и доказательной биомедицины, основанной на молекулярных и клеточных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека [1, 2].

- *Трансляционная медицина* – быстрое внедрение результатов фундаментальных исследований в медицинскую практику.
- *Предсказательная медицина* – прогнозирование развития заболевания у пациента на основе исследования индивидуальных особенностей его генома, протеома, метаболома, микробиома и др.
- *Профилактическая медицина* – выявление доклинических признаков заболевания на основе анализа лабораторных биомаркеров.
- *Персонализированная медицина* – интегральная медицина, включающая разработку персонализированных средств диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики заболевания на основе геномики, транскриптомики и протеомики.
- *Доказательная медицина* – использование в клинической практике объективных, научно обоснованных, эффективных, безопасных и экономически обоснованных подходов к диагностике и лечению в каждом конкретном случае.

Определяющую роль в реализации системного биомедицинского подхода к изучению болезней человека играют высокопроизводительные и информативные «-омик»-технологии, к которым относятся: *геномика* (идентификация всех генов и мутаций, приводящих к наследственным заболеваниям или предрасположенности к ним); *эпигеномика* (анализ ДНК-белковых взаимодействий, метилирования, ацетилирования, убиквитинирования, фосфорилирования белков); *транскриптомика* (идентификация всех матричных – (м) – РНК, кодирующих белки; определение ко-

личества мРНК и закономерностей экспрессии всех генов, кодирующих белки у данного человека в данный момент времени); *РНОмика* (идентификация всех некодирующих РНК – микро-РНК – и измерение их изменений у данного человека в конкретных условиях); *протеомика* (идентификация качественного и количественного состава белков); *метаболомика* (идентификация всех малых молекул, метаболитов в клетках, тканях, органах, биологических жидкостях у данного человека в конкретных условиях) [3].

В последние годы методы молекулярной и клеточной биологии (молекулярная диагностика, молекулярная инженерия, клеточные технологии и тканевая инженерия) входят в десятку наиболее «горячих» исследовательских фронтов в области клинической медицины и биологических наук и имеют приоритетное значение при разработке стратегических направлений научно-технологического развития здравоохранения [4].

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали увеличению диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра исследуемых биомаркеров в ревматологии. В последнее десятилетие для определения биомаркеров ревматических заболеваний (РЗ) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек и других пораженных тканей применяют высокотехнологичные автоматизированные аналитические системы с использованием как «классических» униплексных методов иммунохимического анализа (непрямая реакция иммунофлюоресценции – НРИФ, иммуноферментный анализ – ИФА, иммуноблоттинг – ИБ, иммунодот, иммунонефелометрия, хемилюминесцентный иммунный анализ, радиоиммуноанализ – РИА), так и мультиплексных диагностических платформ на основе ДНК-, РНК-, белковых и клеточных микрочипов, полимеразной цепной реакции (ПЦР), проточной цитометрии [5].

Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров РЗ, представленная в табл. 1, включает [1, 5–14]:

- патогенетические биомаркеры, позволяющие получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений при РЗ;

- диагностические биомаркеры, используемые в качестве классификационных и диагностических критериев РЗ;
- предиктивные биомаркеры для диагностики РЗ на ранней, доклинической стадии;

Таблица 1 Молекулярные и клеточные биомаркеры РЗ

| Группа биомаркеров | Биомаркеры |
|--|---|
| Аутоантитела | АНА (АНФ, антитела к дсДНК, гистонам, нуклеосомам, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, U1PHП, RibP, Scl-70, центромерам, РНК-полимеразе III, Jo-1, Pl-7, PL-12, Mi-2, SRP, PM-Scl, Ku, KJ), IgM/IgA/IgG РФ, АЦБ (АЦЦП, АМЦВ), aCaP, АНЦА (аПРЗ и аМПО), АФЛ (ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM αβ2-ГПИ), aC1q и др. |
| Маркеры воспаления | СОЭ, СРБ, SAA, ферритин, ПКТ, кальпротектин, фибриноген, трансферрин, гепсидин, церулоплазмин и др. |
| Цитокины и их рецепторы, хемокины, факторы роста | ФНОα, рФНОР1, ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, рИЛ6Р, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, ИЛ23, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ35, ИФНγ, ИФНβ/α, IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP, MIF, ВЭФР, ЭФР1, GM-KCF, BAFF, APRIL, CD40L, TWEAK, адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин) |
| Иммуноглобулины | IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE, IgD |
| Криоглобулины | |
| Иммунные комплексы | |
| Компоненты комплемента | C1q, C3, C4, C1-ингибитор, C5b-9, C3b, C4d |
| Маркеры повреждения сосудистого эндотелия | pP-селектин, pE-селектин, pVCAM-1, pICAM-1, антиген фактора Виллебранда, NO, тромбомодулин, ММП9, антиэндотелиальные антитела, эндотелиальные прогениторные клетки (CD34+/KDR+/CD133+) |
| Маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани | CTXI (CrossLaps), остеокальцин, КЩФ, ОПГ, pRANKL, P1NP, TIMP-1, CTXII (CartiLaps), Dickkopf-1, COMP, YKL40, ММП1, ММП3, остеопонтин, склеростин, 25-ОН витамин D, паратиреоидный гормон |
| Субпопуляции лейкоцитов | <i>T-лимфоциты:</i> CD3+, CD4+, CD8+, HLA-DR+, CD4+CD25+, двойные негативные Т-клетки (CD4-CD8-), CD28null, Т-регуляторные клетки (CD4+CD25high Foxp3) <i>B-лимфоциты:</i> CD19+В-клетки, В-клетки памяти (CD19+CD27+), непереключенные (CD19+IgD+CD27+)/переключенные (CD19+IgD-CD27+)/двойные негативные (CD19+IgD-CD27-) В-клетки памяти, наивные (CD19+IgD+CD27-), транзиторные (CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-) В-клетки, плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-), короткоживущие плазмциты (CD19+CD38+CD27+), долгоживущие плазмциты (CD19+CD138+), активированные В-клетки (CD20+CD69+), регуляторные В-клетки (CD24highCD27+), клетки – естественные киллеры (CD56+) <i>Нейтрофилы низкой плотности</i> (продуценты NETs) <i>Дендритные клетки</i> (миелоидные, плазмцитойдные) |
| Генетические маркеры: | |
| HLA класса I | B27; B5 (B*5101); B13, 16 (38), 17 (57), 27, Cw*0602, Cw1203 |
| HLA класса II | DR3 (DRB1*03:01 DRB1*02:01), DR2 (DRB1*15:01-DRB1*06:02), DR8 (DRB1*08:01, DRB1*04:02), DR6(DRB1*13:02 и 14:03); DR4 (DRB1*04:01, *04:04, *04:05, *04:02, *04:03, *01:01), DR1; DRB1*05 (*11) |
| HLA класса III гены, не связанные с локусами HLA | TNF, C2, C4, SCIV_L, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A, C4B CTLA4, STAT4, IFIH1, IRF5, TNFAIP3, PADI4, PTPN22, TNFSF4, IL-10, IL-21, ITGAM, ATG5, CD40, IL2RA, CD28, CCR6, RUNX1, GATA3, ATG16L1, ERAP1 |
| Эпигенетические маркеры: | |
| метилирование ДНК | <i>NLRP2, CD300LB, S1PR3; C5, TET, APOBEC, IL6</i> промотер, <i>CD40L</i> промотер, <i>CXCL12</i> ; гипометилирование в CD4+Т-клетках |
| модификация гистонов | Глобальное гиперацетилирование H3 и H4 в CD4+Т-клетках; модификация ингибиторов гистоновой деацетилазы; ацетилирование H4 в промотере гена <i>AQP5</i> |
| микро-РНК | miR-146a, miR-155, miR-223, miR-124, miR-34, miR-346, miR-203a, miR-363, miR-498, miR-let-7a, miR-let-7b, miR-323-3p, miR-140, miR-132, miR-16, miR-375, miR-25, miR-326, miR-342, miR-19, miR-510, miR-21 |
| Транскриптомные маркеры | Экспрессия генов, индуцированных ИФН типа I (IFN signature) мРНК генов цитокинов (ФНОα, ТФРβ и др.), mTOR, ULK1, каспазы 3, ММП9, катепсина К, Runx2 |
| Маркеры иммуногенности ГИБП | Концентрация ИНФ, АДА, ЭТЦ, других ГИБП и антител к ним в сыворотке крови |
| Маркеры инфекций | Маркеры вирусных гепатитов В и С (HbSAg, анти-HbS, анти-HbC IgM/IgG, HBeAg, анти-HBe, ДНК вируса гепатита В, анти-HCV, РНК вируса гепатита С) IgG/IgM антитела к <i>Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis, Yersinia enterocolitica, Borrelia Burgdorferi</i> и др. Антистрептолизин О Интерфероновые тесты QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT) и T-SPOT.TB для диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза |

Примечание. АНА – антинуклеарные антитела, АНФ – антинуклеарный фактор, дсДНК – двуспиральная ДНК, RibP – рибосомальный белок Р, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, аМПО – антитела к миелопероксидазе, аПРЗ – антитела к протеиназе 3, АФЛ – антифосфолипидные антитела, ВА – волчаночный антикоагулянт, АКЛ – антитела к кардиолипину, СРБ – С-реактивный белок, SAA – сывороточный амилоидный белок А, ПКТ – прокальцитонин, ФНОα – фактор некроза опухоли α, рФНОР – растворимый рецептор к ФНО, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, IP10 – ИФНγ-индуцибельный белок, MCP – моноцитарный хемоаттрактантный белок, MIF – макрофагальный ингибирующий фактор, MIP – макрофагальный белок воспаления, ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста, ЭФР – эпидермальный фактор роста, GM-KCF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, BAFF – В-клеточный активационный фактор, APRIL – индуцирующий пролиферацию лиганд, CD – клеточные дифференцировочные антигены, TWEAK – ФНО-подобный слабый индуктор апоптоза, VCAM – сосудистая клеточная молекула адгезии, ICAM – межклеточная молекула адгезии, ММП – матриксная металлопротеиназа, CTXI – С-терминальный тепопептид коллагена типа I, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОПГ – остеопротегерин, P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназы, CTXII – С-терминальный тепопептид коллагена типа II, COMP – хрящевой олигомерный матриксный белок, YCL – хрящевой гликопротеин, HLA – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека, ТФР – трансформирующий фактор роста, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

- *прогностические биомаркеры*, являющиеся важным инструментом оценки активности, скорости прогрессирования, клинико-лабораторных субтипов, исходов РЗ, а также прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения;
- *фармакодинамические биомаркеры*, специально разработанные для лекарственного мониторинга терапии ГИБП;
- *превентивные и протективные биомаркеры*, исследование которых способствует профилактике РЗ.

В настоящее время, как правило, не представляется возможным осуществлять эффективную диагностику, стратификацию и мониторинг РЗ с помощью какого-либо одного (single) лабораторного биомаркера. Перспективным направлением лабораторной диагностики ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД) и других иммуновоспалительных РЗ является идентификация их «автографов», или «биосигнатур» (biosignatures), т. е. профилей генетических, транскриптомных и протеомных биомаркеров, которые наиболее полно отражают сложность и многообразие патогенетических механизмов данных многофакторных и клинически гетерогенных болезней человека [10, 15, 16]. Развитие протеомных технологий и накопление информации об особенностях белкового профиля при РЗ стали предпосылками для создания комплексных диагностических индексов, основанных на многопараметрическом анализе лабораторных биомаркеров (In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay – IVDMA, МДИ) [15–17]. Важно подчеркнуть, что диагностическое значение мультибиомаркерных индексов должно быть выше, чем у рутинно применяющихся униклеточных биомаркеров.

Патогенетические биомаркеры

К патогенетически значимым биомаркерам РЗ относятся многообразные полиморфизмы иммунорегуляторных генов, эпигенетические, транскриптомные и протеомные маркеры, регуляторные и эффекторные субпопуляции клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги), провоспалительные цитокины и их рецепторы, аутоантитела, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, показатели активации сосудистого эндотелия, компоненты системы комплемента, внутриклеточные сигнальные молекулы, простагландины, протеазы, вазоактивные амины, свободные радикалы кислорода и др. [7, 10, 14, 18]. Генетические полиморфизмы РЗ включают моногенные мутации (*AIRE*, *TNFRSF6*, *FOXP3*, *CD25*), гены предрасположенности к развитию заболевания, ассоциированные с аллелями HLA классов I, II, III (СКВ ассоциируется с HLA-II: DR3, DR2, DR8, HLA-III: TNF, C2, C4, SCIVaL, CFB, RDBP, DOM3Z, STK19C4A, C4B; РА – с HLA-II: DR4, HLA-III: TNF; анкилозирующий спондилит – АС – с HLA-I: B27) и гены, не связанные с локусами HLA, выявляемые с помощью полногеномных ассоциативных исследований GWAS (*PTPN22*, *IRF5-TNPO3*, *STAT4*, *CTLA4*, *PADI4* и др.) [14]. Вклад генетических факторов риска в развитие большинства аутоиммунных РЗ не превышает 12–67%. По современным представлениям, в основе патогенеза РЗ лежит тесное взаимодействие генетических дефектов, эпигенетических механизмов (метилование ДНК, модифика-

ция гистонов, микро-РНК) и факторов внешней среды (инфекции, питание, микробиота, ксенобиотики – курение, ультрафиолетовое облучение, тяжелые металлы, фармацевтические агенты и др.), а также посттранскрипционные модификации белков (деиминирование, цитруллинирование, карбамилрование), что приводит к потере иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов и развитию аутоиммунитета с нарушением баланса между супрессорными регуляторными Т-клетками (T_{reg} и Tr1) и патогенными эффекторными Т-хелперными клетками (Th1, Th17, Tfh), которые стимулируют активацию В-клеток, созревание плазматических клеток, продукцию аутоантител, цитокинов: ФНО α , рФНОР, ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, ИЛ23, ИФН γ , В-клеточного активационного фактора/В-лимфоцитарного стимулятора (BAFF/BLyS), APRIL, CD40L – и образование цитотоксических Т-лимфоцитов [14, 18]. Наряду с патологическими изменениями приобретенного иммунитета важную роль в усилении воспаления и деструкции тканей организма играет ранний дисбаланс врожденного иммунитета, в том числе персистирующая активация моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, тучных клеток, Toll- и NOD-подобных рецепторов (TLR и NLR), инфламмасом; гиперпродукция ИЛ1, ИЛ18, ИЛ33, ИФН α/β , других провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков) [7–9, 14, 18].

Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут быть использованы в качестве терапевтических «мишеней». В настоящее время для лечения иммуновоспалительных РЗ успешно применяются ГИБП (моноклональные антитела – мАТ – и гибридные белковые молекулы), ингибирующие провоспалительные цитокины: ФНО α (ИНФ, АДА, голимумаб – ГЛМ, цертолизумаба пэгол, ЭТЦ), ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), ИЛ1 (анакинра, канакинумаб), ИЛ17 (секукинумаб, иксекизумаб), ИЛ12/23 (устекинумаб), BLyS (белimumаб – БЛМ), лиганд рецептора активатора транскрипционного фактора κ B (RANKL; деносумаб), а также мембранные молекулы, опосредующие патологическую активацию иммунокомпетентных клеток, включая молекулы костимуляции Т-лимфоцитов CD28-CD80/86 (абатацепт – АБЦ) и CD20-антиген В-клеток (ритуксимаб – РТМ) [19, 20]. Особый интерес вызывает возможность подавления активности JAK-киназы и других тирозинкиназ (Syk, MAPK), участвующих в процессах внутриклеточной сигнализации, при использовании низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, в частности, тофацитиниба [21]. Перспективными «мишенями» для терапии мАТ являются ИНФ типа I (сифалиумаб, ронтализумаб); лимфотоксин α (патекизумаб), хемокин CXCL10 или IP10 (MD1100), ГМ-КСФ (маврилимумаб), мембранные антигены В-клеток CD20 (офатумумаб) и CD22 (эпратузумаб) [22, 23]. Обсуждается возможность лечения системных аутоиммунных РЗ (САРЗ) путем нейтрализации ИЛ18, ИЛ10 и цитокинов, регулирующих функцию Th17-клеток (ИЛ21, ИЛ22, ИЛ27, ИЛ35) [18]. В качестве одного из важнейших направлений патогенетической терапии СКВ, РА, ССД и других САРЗ рассматриваются восстановление иммунологической толерантности и коррекция

аутоиммунных нарушений с помощью аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, мезенхимальных стромальных клеток, аутологичных толерогенных дендритных клеток, Т- и В-регуляторных клеток, генной терапии, пептидных антигенов [18, 24].

Диагностические биомаркеры

Как известно, наиболее характерными признаками САРЗ являются патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител [1]. Основными диагностическими лабораторными маркерами САРЗ служат АНА, РФ, АЦБ, АФЛ и АНЦА. Положительные результаты определения этих и ряда других антител,

а также повышение уровней маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка – СРБ), снижение концентрации компонентов системы комплемента (СН50, С3, С4), гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, эозинофилия), биохимические изменения (повышение активности креатинфосфокиназы – КФК, альдолазы), криоглобулинемия и гипериммуноглобулинемия входят в число диагностических и классификационных критериев САРЗ и васкулитов (табл. 2) [25–38]. В последние годы активно обсуждается клиническая информативность измерения сывороточной концентрации IgG4, соотношения IgG4/IgG, количества тканевых и циркулирующих IgG4-позитивных плазмобла-

Таблица 2 Лабораторные биомаркеры, включенные в диагностические и/или классификационные критерии РЗ

| Заболевание | Биомаркеры | Диагностические и/или классификационные критерии |
|--------------------------------|---|--|
| РА | РФ АЦБ СОЭ, уровень СРБ | Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. [25] |
| СКВ | АНА а-дсДНК aSm АКЛ (IgG, IgM, IgA) аβ2-ГПИ (IgG, IgM, IgA) ВА Ложноположительная реакция Вассермана Прямая проба Кумбса (в отсутствие гемолитической анемии) Гипокомplementемия (СН50, С3, С4) Гемолитическая анемия Лейкопения Лимфопения Тромбоцитопения | Классификационные критерии SLICC 2012 г. [26] |
| ССД | АНА aScl-70 АЦА Антитела к РНК-полимеразе III | Классификационные критерии ACR/EULAR 2013 г. [27] |
| СШ | aSSA/Ro aSSB/La РФ АНА | Классификационные критерии ACR 2012 г. [28] |
| ПМ/ДМ | Повышение активности КФК и/или альдолазы в сыворотке крови aJo-1 СОЭ, уровень СРБ | Диагностические критерии 2003 г. [29] |
| СЗСТ | aU1 РНП | Диагностические критерии 1996 г. [30] |
| НДЗСТ | АНА | Предварительные классификационные критерии 1997 г. [31] |
| АФС | ВА АКЛ аβ2-ГПИ | Классификационные критерии (консенсус) 2006 г. [32] |
| АНЦА-СВ | АНЦА аПРЗ аМПО Эозинофилия | Классификационные критерии (консенсус) 2007 г. [33] Диагностические критерии синдрома Черджа–Строс 1984 г. [34] |
| Узелковый полиартериит | Маркеры ВГВ: HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, ДНК вируса гепатита В | Классификационные критерии ACR 1990 г. [35] Диагностические критерии 2008 г. [36] |
| Гигантоклеточный артериит | СОЭ >50 мм/ч | Классификационные критерии ACR 1990 г. [37] |
| Криоглобулинемический васкулит | Криоглобулины РФ Гипокомplementемия (С4) Сывороточный М-градиент | Предварительные классификационные критерии 2011 г. [38] |

Примечание. ACR – Американская коллегия ревматологов, EULAR – Европейская антиревматическая лига, а-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, SLICC – Международная организация клиник, сотрудничающих в области системной волчанки, СШ – синдром Шегрена, ПМ/ДМ – полимиозит/дерматомиозит, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, РНП – рибонуклеопротеин, НДЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани, АФС – антифосфолипидный синдром, АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциированные с АНЦА, ВГВ – вирусный гепатит В.

стов и целесообразность использования данных показателей в качестве лабораторных критериев диагностики иммунопролиферативных IgG4-связанных заболеваний [39]. Выделены новые потенциальные диагностические маркеры РА: антитела к карбамиллированным белкам (CаrP), сывороточный белок 14-3-3 η , антитела к пептидил-аргинин-деиминазе (PAD) 3 и 4, два субсемейства АЦБ с широкой эпитопной специфичностью (антитела к пептидам α 36-50Cit_{38,42} и β 60-74Cit_{60,72,74}), антитела к гомологу В1 вирусного онкогена RAF саркомы мышей (anti-BRAF) [40–43].

Одной из наиболее актуальных проблем лабораторной диагностики САРЗ является необходимость гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, включая разработку алгоритмов тестирования и бланков выдачи результатов исследования, единиц измерения, показателей верхней границы нормы (cut off), создание международных референтных материалов для калибровки и внешней оценки качества иммунологических тестов [44]. Новые проекты и инициативы, касающиеся стандартизации тестирования аутоантител, осуществляются несколькими международными комитетами и организациями. В начале 80-х годов прошлого века был создан Комитет по стандартизации методов определения аутоантител (Autoantibody Standardization Committee), который совместно с Фондом артритов (Arthritis Foundation), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Центром США по контролю и профилактике заболеваний (US Centre for Diseases Control and Prevention – CDC) и Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies) начал проводить отбор, хранение и распространение референтных образцов моноспецифических сывороток к различным аутоантигенам. В 2002 г. Европейская инициативная группа по стандартизации диагностики аутоиммунных заболеваний (European Autoimmune Standardization Initiative), помимо работы над гармонизацией методов исследования аутоантител, способствовала оптимизации взаимодействия между специалистами лабораторий и клиницистами в вопросах назначения и интерпретации лабораторных тестов. Европейская группа по согласованию лабораторных исследований в ревматологии (European Consensus Finding Study Group on Laboratory Investigation in Rheumatology), действующая в рамках EULAR, ежегодно обеспечивает международными референтными материалами около 40 иммунологических лабораторий различных стран и анализирует сопоставимость полученных результатов определения аутоантител. В 2009 г. Рабочей группой по стандартизации исследования аутоантител (Working Group on Harmonization of Autoantibody Tests – WG-HAT) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) в тесной кооперации с Институтом эталонных материалов и измерений (Institute for Reference Materials and Measurements – IRMM) Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии (Joint Research Centre of the European Commission) была поставлена задача создания новых референтных материалов, в том числе на основе очищенных поликлональных фракций IgG, IgM и IgA или препаратов мАТ вместо образцов высокопозитивных сывороток больных САРЗ [13, 44].

Особое внимание уделяется методическим аспектам тестирования АНА [5, 44–46]. Согласно рекомендациям

ACR и EULAR, «золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является НРИФ с использованием в качестве субстрата клеток Нер-2 (НРИФ-Нер-2) [45]. В 2014 г. была принята новая стандартная номенклатура основных типов свечения (ядерного, цитоплазматического и митотического), регистрируемых при исследовании АНА с помощью НРИФ-Нер-2 [13, 47]. Появление автоматизированных систем интерпретации клеточных флюоресцентных тестов создает предпосылки для стандартизации и улучшения воспроизводимости НРИФ при определении АНА и других аутоантител у больных САРЗ [48]. Среди коммерческих технологических платформ, осуществляющих анализ АНА путем автоматической визуализации и объективного распознавания образцов флюоресценции, одни аналитические системы проводят только скрининг положительных и отрицательных результатов НРИФ-Нер-2 (Helios, Aesku Diagnostics, Германия; Image Navigator, Immuno Concept, США; Cytospot, Autoimmun Diagnostika, Германия), в то время как другие способны также классифицировать основные типы свечения клеточных структур (AKLIDES, Medipan, Германия; Nova View, Inova, США; Zenit G Sight, A. Menarini Diagnostics, Италия; Europattern, Euroimmun, Германия).

Разработаны коммерческие тест-системы на основе планарных микрочипов с использованием линейного ИБ (INNO-LIA, Innogenetics, Бельгия; RecomLine, Mikrogen, Германия; ANA-LIA, Imtec, Германия) и мультиплексной суспензионной технологии xMAP (FIDIS, BMD, Франция; QuantaPlex, IL INOVA, Испания; AtheNA Multi-Lyte, ZEUS, США; BioPlex 2200, BIO-RAD, США) для исследования профилей АНА, АНЦА, АФЛ, АЦБ и других аутоантител в сыворотках больных САРЗ, имеющие более высокую аналитическую чувствительность по сравнению с рутинными методами иммунного анализа [5]. Это создает важные предпосылки для обнаружения антиген-специфических антител у ранее «серонегативных» больных САРЗ [5, 44]. Вместе с тем показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС), предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов определения (ОППР и ОПОР) аутоантител с помощью мультиплексных технологий остаются недостаточно изученными [5, 44, 46, 49].

Предиктивные биомаркеры

По данным проспективных исследований, многие иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, в том числе снижение функциональной активности Т-регуляторных клеток, образование патогенных аутоантител (АНА, АФЛ, IgM РФ, АЦБ), повышение уровней острофазовых белков, цитокинов и хемокинов, развиваются в среднем за 5 лет до возникновения первых клинических симптомов САРЗ [7, 50–56]. Предиктивные аутоантитела и сроки их появления в сыворотках больных СКВ, РА и СШ на стадии «доброкачественного» аутоиммунитета, когда отсутствуют клинические признаки заболевания, представлены в табл. 3 [13, 50, 51, 54]. Отмечено, что в доклинический период СКВ ряд аутоантител (АНА, антитела к Ro/La, АФЛ) выявляются раньше, чем a-дсДНК, aSm и aРНП70, частота обнаружения которых возрастает непо-

средственно перед клинической манифестацией заболевания [50]. На ранней клинической стадии СКВ и РА, характеризующейся дальнейшей потерей иммунологической толерантности и ускорением аутоиммунного процесса с его трансформацией в «патологическую» фазу, наблюдается значительное увеличение концентрации, авидности, репертуара и патогенного потенциала АНА и АЦБ, что обусловлено расширением эпителиев, распознаваемых аутоантителами [13, 55]. Наряду с РФ и АЦБ, в сыворотках бессимптомных доноров, у которых впоследствии развился РА, выявлено повышение уровней СРБ, провоспалительных (ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , рФНОР1, ИФН γ , ИЛ15), противовоспалительных (ИЛ1 ρ , ИЛ10), Th1- (ИЛ2, ИФН γ , ИЛ12) и Th2-цитокинов (ИЛ4, ИЛ13, эотаксин), хемокинов (IP10), ростовых факторов (фактора роста фибробластов – ФРФ, ГМ-КСФ) [56–58]. На доклинической стадии СКВ отмечено увеличение концентрации ИФН α и экспрессии генов, индуцируемых ИФН I типа [55].

Исследование лабораторных биомаркеров на доклинической и ранней стадии САРЗ, характеризующейся нечетко выраженными клиническими признаками и «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, позволяет своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в самом дебюте болезни, что увеличивает вероятность достижения ремиссии и снижает риск прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей [55, 59].

В результате комплексного определения в сыворотках крови 102 больных ранним РА концентрации 36 биомаркеров (IgM и IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, СРБ, кальпротектина, рRANKL, СОМР, 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста) с помощью ИФА, иммунонефелометрии, НРИФ и мультиплексной технологии X-MAP нами создан кандидатный МДИ для раннего РА – МИРРА (многопараметрический индекс раннего ревматоидного артрита) [60]. Компоненты МИРРА отражают воспалительную активность РА (СРБ, ИЛ6), аутоиммунные нарушения (АЦЦП), иммунный ответ по Th1-типу (ИФН γ), активацию процессов гемопоэза (ГМ-КСФ) и хемотаксиса (IP10). При диагностике раннего РА МИРРА обладает высокими ДЧ (97%) и ДС (94%), превосходя таковые IgM РФ (59 и 79% соответственно) по обоим параметрам, а АЦЦП (71 и 97%) – по ДЧ. Таким образом, после валидации МИРРА сможет рассматриваться как высокоточный серологический тест [площадь под ROC-кривой (ППК) – 0,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,0] для ранней диагностики РА. Другими исследователями предложена сходная диагностическая панель из 6 биомаркеров, включающая гистон 2В/е,

виментин, фибриноген А, СОМР, профилагрин и IgA РФ. При раннем РА данный МДИ проявляет более высокую ДС, чем IgM РФ, однако не превосходит по таковой АЦЦП и МИРРА [61]. Для ранней диагностики СКВ валидирована мультибиомаркерная панель, включающая положительные результаты определения АНА, повышение уровня С4d на эритроцитах (ЕС4d) и В-клетках (ВС4d) и серонегативность по АМЦВ [62].

Ряд сывороточных биомаркеров используются в качестве предикторов обострения люпус-нефрита (увеличение концентрации а-дсДНК и аС1q, снижение уровней С3 и С4) [63, 64] и АНЦА-СВ с поражением почек (возрастные концентрации антител к PR3) [65].

Отмечено, что некоторые аутоантитела обладают паранеопластическими свойствами и их обнаружение может предшествовать развитию злокачественных опухолей у больных ССД (антитела к РНК-полимеразе III) и ДМ (антитела к NXP2 – nuclear matrix protein 2 – ядерному матриксному белку; TIF1 γ – transcription intermediary factor 1 γ – промежуточному фактору транскрипции 1 γ) [66].

Прогностические биомаркеры

Важную роль в оценке активности, прогноза и идентификации клинико-лабораторных субтипов САРЗ играют аутоантитела (табл. 4) [32, 44, 67–77].

Наряду с аутоантителами, наиболее полезными прогностическими биомаркерами РЗ в реальной клинической практике служат острофазовые показатели (СОЭ, уровень СРБ, SAA, ПКТ, ферритин, кальпротектин, гепсидин, гаптоглобин, фибриноген и др.) [78–80]. СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы. СРБ, синтез которого происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ. Показано, что изменения сывороточного уровня СРБ развиваются быстрее, а их диапазон значительно превышает таковой СОЭ [79]. Кроме того, использование именно СРБ, а не СОЭ при подсчете комбинированного индекса активности РА (DAS28) позволяет более достоверно оценить минимальную активность заболевания при РА [81, 82]. По данным американского регистра CORRONA, среди пациентов с активным РА (n=9135) у 16% больных отмечается одновременное увеличение СОЭ и концентрации СРБ, у 26% – повышение какого-либо одного из острофазовых показателей, у 56% – нормаль-

Таблица 3 Аутоантитела, предшествующие клинической манифестации и диагнозу САРЗ [13]

| Аутоантитела | Симптомы СКВ, годы, M \pm SE [50] | Диагноз СКВ, годы, M \pm SE [50] | Симптомы СШ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] (IP) [54] | Симптомы РА, годы Me (min-max) [51] |
|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| АНА | 2,25 \pm 0,27 | 3,01 \pm 0,25 | 5 [3,0; 7,5] | – |
| aSSA | 2,97 \pm 0,39 | 3,68 \pm 0,34 | 4 [2,25; 7,75] | – |
| aSSB | 2,83 \pm 0,43 | 3,61 \pm 0,38 | 4 [2,75; 9,0] | – |
| aSm | 0,47 \pm 0,44 | 1,47 \pm 0,34 | – | – |
| aU1РНП | 0,20 \pm 0,47 | 0,88 \pm 0,32 | – | – |
| а-дсДНК | 1,24 \pm 0,31 | 2,24 \pm 0,31 | – | – |
| АФЛ | 2,29 \pm 0,56 | 2,94 \pm 0,50 | – | – |
| РФ | – | – | 6 [3,0; 13,0] | 2,0 (0,3–10,3) |
| АЦБ | – | – | – | 4,8 (0,1–13,8) |

ные СОЭ и уровень СРБ. При этом СОЭ и уровень СРБ могут не коррелировать с компонентами клинического индекса активности CDAI [83]. Важными факторами несоответствия результатов определения СОЭ и концентрации СРБ у больных РЗ являются инфекции, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови [79]. Увеличение базальной концентрации СРБ ассоциируется с повышенным риском развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА [84]. Базальный уровень СРБ, измеряемого высокочувствительным методом (вЧСРБ), используется для стратификации больных РЗ по степени кардиоваскулярного риска [85]. В ряде случаев SAA служит более чувствительным показателем воспалительной активности по сравнению с СРБ, о чем свидетельствует увеличение сывороточной концентрации SAA у 40% больных РА с нормальными значениями СРБ [86]. Повышенный уровень SAA в крови позволяет прогнозировать развитие вторичного амилоидоза у больных РА и снижение выживаемости данной группы пациентов [87]. Сывороточный белок кальпротектин (S100A8/A9, MRP8/MRP14), высвобождающийся активированными нейтрофилами и моноцитами синовиальной оболочки, рассматривается в качестве перспективного маркера для мониторинга активности РА и выраженности синовиального воспаления, прогнозирования рентгенологического прогрессирования

заболевания, оценки эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП [88]. ПКТ в концентрации >2 нг/мл – полезный маркер для диагностики сепсиса и бактериальной инфекции, дифференциальной диагностики сепсиса с обострением аутоиммунных РЗ [89]. Ферритин является маркером и медиатором гиперферритинемического синдрома (повышение уровня ферритина в сыворотке крови >500–1000 нг/мл), развитие которого наблюдается при синдроме активации макрофагов (MAS), болезни Стилла взрослых, катастрофическом АФС и септическом шоке [90].

Снижение концентрации С3- и С4-компонентов системы комплемента и повышение уровней продуктов активации комплемента (С3d, С3а, С4а, С5а, iС3, С4d, Вb, С5b-9) в крови, как правило, указывает на высокую активность патологического процесса у больных СКВ [91].

В последние годы интенсивно изучается роль цитокинов, хемокинов, факторов роста, маркеров активации сосудистого эндотелия, показателей метаболизма костной и хрящевой ткани в мониторинге активности и структурных повреждений при РЗ [10, 16, 91–93]. Особый интерес вызывает разработка МДИ для оценки активности РА. Один из подобных индексов, основанный на связи изменений концентраций ИЛ6, ТФР α , хемокинов CXCL13 и CCL23, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) и ФНОР9 в плазме крови со

Таблица 4 Связь аутоантител с клиническими проявлениями САРЗ [44]

| Аутоантитела | Заболевания | Клинические проявления |
|--|---|--|
| aScl-70 | ССД | ИПЛ, дигитальные язвы, диффузное поражение кожи, поражение сердца [67] |
| АЦА | ССД | ЛАГ, поражение кишечника, дигитальные язвы, лимитированное поражение кожи [67] |
| Антитела к РНК-полимеразе III | ССД | Склеродермический почечный криз, симптом трения сухожилий, тяжелое диффузное поражение кожи [67] |
| aU3РНП (фибриллярин) | ССД | ЛАГ, миозит, поражение сердца, диффузное поражение кожи [67] |
| aU1РНП | ССД, ССД/ПМ перекрестный синдром, СКВ, СЗСТ | Миозит, ЛАГ, артрит, лимитированное поражение кожи [67] |
| aРМ-Сcl | ПМ/ДМ, ССД/миозит перекрестный синдром, ССД | Миозит, лимитированное поражение кожи [67] |
| aTh/То | ССД | ЛАГ, ИПЛ, поражение кишечника, лимитированное поражение кожи [67] |
| aU11/U12 | ССД | ИПЛ [67] |
| Антимитохондриальные антитела | ПБЦ/лимитированная кожная ССД и ПБЦ/СШ перекрестный синдром | ПБЦ [68] |
| aKu | СКВ, ССД, СКВ/ ПМ/ССД и ПМ/ССД перекрестный синдром | Миозит, артрит [67] |
| a-дсДНК | СКВ | Нефрит, связь с активностью заболевания [69] |
| aSSA/Ro (60 и 52/TRIM 21) aSSB/La | СКВ, ССД, подострая кожная красная волчанка | Гематологические нарушения, фотосенсибилизация, неонатальная волчанка, дефицит С2 [70] |
| Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, YRS) | ПМ/ДМ | Миозит, ИПЛ, «рука механика» [71] |
| aRibP | СКВ | Нейропсихические проявления [72] |
| Антитела к гистонам | СКВ | Лекарственная волчанка [73] |
| Антитела к нуклеосомам | СКВ | Лекарственная волчанка, нефрит, связь с активностью заболевания [74] |
| aC1q | СКВ | Нефрит, связь с активностью заболевания [75] |
| ВА, АКЛ, а β 2-ГПИ | АФС | Тромбозы, акушерская патология [32] |
| АНЦА | Гранулематоз с полиангиитом | Связь с активностью заболевания, фактор риска развития обострения [76] |
| АЦБ | РА | Тяжелое, быстро прогрессирующее течение; частое развитие коморбидных состояний [77] |

Примечание. ИПЛ – интерстициальное поражение легких, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

степенями активности РА, не получил широкого внедрения в клиническую практику [94]. Для создания другого мультибиомаркерного индекса активности (multi-biomarker disease activity score – MBDA; Vectra DA, Crescendo Bioscience, США) были использованы многостадийный анализ и валидация 396 кандидатных биомаркеров, что позволило выбрать 12 белков, играющих ключевую роль в патогенезе РА и имеющих наиболее высокую степень связи со значениями индекса DAS28-СРБ и его компонентов (числом болезненных и припухших суставов, оценкой общего состояния здоровья пациентом) [95]. В состав индекса MBDA (Vectra DA) вошли: VCAM1, ЭФР, ВЭФР, ИЛ6, растворимый (р) рецептор (Р) ФНО I типа (рФНОI), ММП1, ММП3, хрящевой гликопротеин 39 (YKL40), адипоцитоканы (лептин, резистин), СРБ и SAA. В настоящее время MBDA (Vectra DA) является единственным клинически апробированным многопараметрическим лабораторным индексом, применяющимся для оценки активности, прогнозирования степени прогрессирования деструктивного поражения суставов и мониторинга эффективности проводимой при РА терапии. Так, в исследованиях CAMERA, BeST, SWEFOT и др. установлена достоверная корреляция значений Vectra DA с динамикой индексов активности DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, SDAI и прогрессированием деструкции суставов у больных РА, получающих терапию метотрексатом (МТ), ГИБП [ингибиторами (и) ФНО α , ТЦЗ] и ингибитором JAK-киназы тофацитинибом [96–98]. Нами разработан многопараметрический иммунологический индекс активности РА, включающий оценку провоспалительных цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ15, ФНО α , MCP1, ЭФР2), который проявляет «отличную» диагностическую эффективность при дифференциации высокой/средней и низкой степеней активности заболевания по DAS28 (ППК – 0,94; 95% ДИ 0,88–1,0) [99].

При СКВ увеличение сывороточной концентрации хемокинов CXCL10 (IP10), CCL2 (MCP1) и CCL19 (MIP3B), регулируемых ИФН, тесно коррелирует с активностью и обострением заболевания [100]. К потенциальным биомаркерам активности СКВ относят также BAFF/BLyS [101], другие цитокины (ФНО α , рФНОР, рИЛ2Р, ИЛ1 α , ИФН γ , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, CD40L), молекулы адгезии рVCAM1 и rICAM1 [10, 91, 102]. Имеются данные, что повышение уровней ИЛ6, рИЛ2Р, ИЛ1 α , рФНОР и хемокинов, индуцируемых ИФН, ассоциируется с развитием волчаночного нефрита, ИФН α / β – с поражением ЦНС и гематологическими проявлениями СКВ, рVCAM-1 – с АФС [10, 91]. С помощью масс-спектрометрии в крови, моче, спинномозговой жидкости и клеточных лизатах больных СКВ идентифицированы профили протеомных биомаркеров, характерные для волчаночного нефрита у взрослых (α 1-кислый гликопротеин, α 1-микроглобулин, α 2-гликопротеин цинка, легкие цепи IgG карра, α 1-антитрипсин, альбумин, гепсидин-20, альдолаза А) и детей (трансферрин, церулоплазмин, α 1-кислый гликопротеин, липокалин, альдолаза А), нейропсихических проявлений заболевания (промежуточные филаменты α -интернексина, α / β -тубулин, кристаллин $\alpha\beta$, эстераза D, АРЕХ нуклеаза, белок теплового шока с молекулярной массой 60 кДа, α -ингибитор диссоциации анти-Rab гуанозина дифосфата), кардиоваскулярных нарушений (гаптоглобин, Ro52, аннексин А6) и дефектов клеточного

иммунитета (иммуноглобулин J, кальпротектин L1, предшественник аполипопротеина А-IV, резистин, S100P, S100A12, кислый мозговой растворимый белок 1 и др.) [103].

В настоящее время выделен ряд потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии БПВП и ГИБП при иммуновоспалительных РЗ, что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими лекарственными средствами.

По данным систематических обзоров литературы и метаанализа клинических исследований, серопозитивность по РФ и/или АЦЦП и высокие уровни этих аутоантител в сыворотке крови до начала лечения служат предикторами хорошего ответа на терапию РТМ при РА [104–106]. Высокий базальный уровень IgM РФ в сыворотках больных РА ассоциируется с достижением хорошего клинического эффекта при лечении ТЦЗ [12, 106]. Больные РА, высокопозитивные по АЦЦП, лучше отвечают на терапию АБЦ, чем АЦЦП-негативные пациенты [12, 107]. Отмечено, что у АЦЦП-позитивных пациентов с недифференцированным артритом, получающих МТ, РА развивается реже, чем у АЦЦП-негативных больных и в группе плацебо [108]. При этом низкие и средние исходные уровни АЦЦП в сыворотках больных ранним артритом связаны с более эффективным ответом на монотерапию МТ, чем высокая базальная концентрация данного биомаркера [109]. Важным фактором ускоренной рентгенологической прогрессии на фоне монотерапии МТ у больных ранним РА является серопозитивность по РФ и АЦЦП в сочетании с высокой базальной концентрацией СРБ [110]. Имеются сообщения, что отсутствие в крови РФ, АЦБ и SE при лечении больных ранним РА с применением БПВП и ГИБП может сопровождаться развитием безлекарственной ремиссии [56, 111].

Повышение уровней а-дсДНК, антител к нуклеосомам, С1q и экстрагируемым ядерным антигенам в ряде случаев предшествует обострению СКВ при лечении РТМ [112]. БЛМ более эффективен, чем стандартная иммуносупрессивная терапия у больных СКВ с высокой серологической активностью заболевания, характеризующейся увеличением концентрации а-дсДНК и снижением уровней С3-, С4-компонентов комплемента в крови [113].

При РА повышение исходного уровня белкового комплекса MRP8/MRP14 (кальпротектина) в сыворотке крови усиливает вероятность достижения хорошего ответа на терапию иФНО α (ИНФ, АДА) и РТМ [114].

Достоверным предиктором клинической эффективности ИНФ у больных РА служит базальная экспрессия ФНО α в синовиальной ткани [115]. Определение сывороточных уровней ФНО α и ИЛ1 не имеет доказанного значения для прогнозирования эффективности терапии иФНО α при РЗ [12]. Вместе с тем, по данным исследования RISING, высокая базальная концентрация ФНО α в сыворотках больных РА может указывать на необходимость эскалации дозы ИНФ в процессе лечения с целью адекватного подавления провоспалительной активности данного цитокина [116]. У больных РА с отсутствием ответа на иФНО α отмечен достоверно более высокий базальный уровень ИЛ17 (≥ 40 пкг/мл) и Th17 в крови по сравнению с ответившими на лечение, что отражает доминирование Th17-зависимых механизмов воспаления в изучаемой группе пациентов, однако эти результаты нуждаются

в подтверждении [117]. По данным S. Fabre и соавт. [118], предиктором положительного ответа на ЭТЦ при РА является увеличение сывороточной концентрации МСР1 и ЭФР через 3 мес после начала терапии и повышение базального уровня СРБ и ЭФР. Низкий сывороточный уровень ВАФФ до назначения РТМ прогнозирует хороший эффект препарата при РА [119].

При изучении роли маркеров деструкции костной и хрящевой ткани в оценке эффективности фармакотерапии РА показано, что низкий базальный уровень СОМР ассоциируется с хорошим ответом на АДА [120], а уменьшение сывороточной концентрации RANKL и соотношения RANKL/ОПГ до начала терапии предшествует ремиссии (DAS <2,6) на фоне применения ИНФ и АДА [121]. По нашим данным, базальный уровень ММП3 служит предиктором клинической эффективности подкожного введения МТ при раннем РА. Исходная концентрация ММП3 >54,6 нг/мл, а также сохраняющийся повышенный уровень данного показателя через 12 нед терапии МТ (>25,1 нг/мл) ассоциируется с отсутствием эффекта МТ через 52 нед и необходимостью назначения комбинированной терапии, включающей ГИБП (ППК – 0,78; 95% ДИ 0,63–0,93 и ППК – 0,96; 95% ДИ 0,54–0,86 соответственно) [1]. Определение концентрации ММП3 полезно для прогнозирования сохранения ремиссии/низкой активности болезни на фоне терапии ТЦЗ: нормализация уровня ММП3 у больных РА через 24 нед терапии (cut off ≤16,5 нг/мл) ассоциировалась с сохранением ремиссии/низкой активности заболевания (индексы SDAI и CDAI) через 24 нед после прекращения применения препарата (ППК – 0,762; 95% ДИ 0,548–0,976) [1].

При многоступенчатом протеомном исследовании сывороточных белков был идентифицирован профиль из 24 биомаркеров – аутоантител [к фибромодулину (246–265), кластерину (170–188), АроЕ (277–296) сут и др.] и цитокинов (ГМ-КСФ, ИЛ6, ИЛ1β, IP10, МСР1 и др.) для прогнозирования ответа на терапию ЭТЦ у больных РА [122]. Увеличение базальной концентрации СРБ, ИЛ6, ММП3, S100A12, α2-макроглобулина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина, аполипопротеина С3 и КЩФ в сыворотках больных РА коррелирует с эффективностью комбинированной терапии ГЛМ и МТ, уровней CD40 лиганда, деоксипиридинолина и α1-антитрипсина – с ответом на монотерапию ГЛМ [123]. У больных АС клиническая эффективность ГЛМ по ASAS20 через 14 нед терапии ассоциировалась с низкими базальными уровнями P1NP, остеокальцина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина и аполипопротеина С3, а также с уменьшением концентрации данных показателей, С3-компонента комплемента, СРБ, сывороточного амилоидного белка Р, ИЛ6 и повышением уровня гаптоглобина и воспалительного маркера ENA78 на 4-й и 14-й неделях применения ГЛМ [124]. В той же работе показано, что комбинация базальных уровней двух и более биомаркеров (P1NP и инсулин; лептин, IgM и ВЭФР; TIMP1 и ВЭФР) может более достоверно прогнозировать достижение ответа на ГЛМ по критериям ASAS20, BASDAI50 и BASFI, чем исходная концентрация СРБ. В результате многопараметрического анализа базальных уровней 36 лабораторных биомаркеров нами разработаны индексы для прогнозирования ответа на терапию ИНФ (СРБ, ИЛ12, ИЛ9, ИЛ17; ППК – 0,96; 95% ДИ 0,0–0,1), РТМ (IgM РФ, ИЛ1ра, ИЛ10, Г-КСМ, ВЭФР; ППК – 0,99;

95% ДИ 0,9–1,0) и ТЦЗ (АЦЦП, ММП3, ВЭФР; ППК – 0,85; 95% ДИ 0,7–1,0) при РА [125].

Роль субпопуляций лимфоцитов в прогнозировании ответа на лечение ГИБП у больных РЗ недостаточно изучена. Показано, что клиническая эффективность терапии РТМ зависит от степени деплеции, динамики восстановления и исходного количества В-клеток в крови. Анализ В-лимфоцитов больных РА методом высокочувствительной проточной цитометрии выявил более эффективный ответ на РТМ при достижении полной деплеции В-клеток после первого введения препарата [126]. Важным индикатором полной В-клеточной деплеции и эффективности лечения РТМ у больных СКВ и РА считается позднее восстановление количества CD27+CD20+ В-клеток памяти в периферической крови (не ранее чем через 2 года после окончания терапии) [127, 128]. По данным исследования SMART, низкий базальный уровень CD27+В-клеток памяти является предиктором эффективности терапии РТМ при РА (p<0,001) [129]. Достижение ремиссии по DAS28-СРБ через 6 мес терапии АБЦ ассоциируется с уменьшением исходного количества циркулирующих CD4+28- и CD8+28-лимфоцитов [130].

Данные о кандидатных генетических предикторах ответа на терапию ГИБП весьма противоречивы и нуждаются в уточнении. Выявлены полиморфизмы генов *G_A ФНОα* в позиции 308, *ФНОР (1b676T>G)*, *ИЛ1b*, *ИЛ10*, *Fc-гамма* рецептора III типа, ассоциирующиеся с положительным ответом на терапию иФНОα [131]. Недавно показана взаимосвязь между эффективностью иФНОα и присутствием таких однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNPs), как CD45 (rs10919563), EYA4 (rs17301249) и PDZD2 [12]. Потенциальными предикторами эффективности РТМ у больных РА служат полиморфизмы генов *FcγRIIIA (V158/F158)* и *ИЛ6 (C/G-174)* [132].

Базальная гиперэкспрессия в синовиальных биоптатах мРНК 411 генов, кодирующих процессы иммунорегуляции и клеточной пролиферации, является предиктором отсутствия ответа на терапию АДА при РА [133]. Высокая базальная экспрессия генов, индуцированных ИФН I типа, ассоциируется с низкой клинической эффективностью РТМ у больных РА [134]. При анализе базального уровня экспрессии 19 416 генов в мононуклеарных клетках периферической крови у больных РА с использованием ДНК-микрочипов для полногеномных исследований было показано, что увеличение экспрессии четырех кандидатных биомаркеров (трех генов: *IFI6*, *MX2* и *OASL*, – активация которых индуцируется ИФН I типа, и гена *MTIG*, кодирующего богатый цистеином белок металлотронеин-1G), служит прогностическим маркером хорошего клинического эффекта ТЦЗ [135]. В исследовании OPERA у 180 больных ранним РА был изучен базальный уровень экспрессии 377 микро-РНК на фоне терапии АДА. Хороший эффект АДА по критериям EULAR ассоциировался с низкой экспрессией микро-РНК 22 и высокой экспрессией микро-РНК 886.3p [136].

Фармакодинамические биомаркеры

Одним из факторов снижения клинической эффективности ГИБП является их потенциальная иммуногенность – способность индуцировать у пациента нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против новых чужеродных эпитопов [137]. Наиболее

часто образование антилекарственных антител (АЛА) вызывают такие иФНОα, как ИНФ (10–60%) и АДА (1–87%), реже – ГЛМ (0–7%) и цертолизумаба пэгол (5–8%), еще более редко – ЭТЦ (0–5,6%) [138]. Частота выявления антител к РТМ составляет 4,3–11%, АБЦ – 1,6–5,8%, ТЦЗ – 1,6%. При лечении РЗ иммуногенность ГИБП ассоциируется с изменением фармакокинетики и уменьшением сывороточной концентрации данной группы лекарственных средств до субоптимального уровня; снижением клинического ответа на проводимую терапию; развитием тяжелых инфузионных реакций. В ряде случаев перекрестная реактивность антител к ГИБП может вызывать аутоиммунные нарушения. Снижение терапевтической эффективности ГИБП при связывании с АЛА опосредуется двумя основными механизмами: нейтрализацией функционально активных участков молекул лекарственного продукта и усилением его клиренса через образование иммунных комплексов, что уменьшает биодоступность препарата. Иммуногенность ГИБП зависит от их структуры, способа применения, а также совокупности клинических факторов, связанных с особенностями заболевания у пациента. Лабораторная оценка иммуногенности ГИБП включает измерение сывороточной концентрации ГИБП и АЛА с помощью ИФА и РИА.

В настоящее время доказана нецелесообразность перехода на следующий иФНОα у больных РА с недостаточной эффективностью первого и отсутствием антител к нему; таким пациентам рекомендуется назначение ГИБП с другими механизмами действия [139]. Разработаны алгоритмы оценки иммуногенности иФНОα при лечении РА на основе определения уровней ГИБП и АЛА в сопоставлении с клиническим эффектом проводимой терапии для принятия решений о необходимости изменения дозы и интервалов введения препарата (интенсификация, редукция или прекращение терапии); переходе на альтернативный иФНОα; переключении на другой класс ГИБП [140, 141]. Применение данных алгоритмов в реальной клинической практике позволяет более эффективно контролировать достижение хорошего ответа на терапию ГИБП и активность болезни.

Превентивные и протективные биомаркеры

К факторам, препятствующим клинической манифестации некоторых аутоиммунных и иммуновоспалитель-

ных заболеваний, относятся естественные аутоантитела класса IgM и антиидиотипические антитела [13]. Показано, что IgM-антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности и IgM-антитела к дсДНК снижают риск развития атеросклеротических нарушений и волчаночного нефрита [142, 143]. При СКВ повышенный уровень IgM-антител к фосфатидилхолину в сыворотке крови наиболее часто выявляется у больных без сердечно-сосудистых осложнений, а увеличение продукции IgM-антител к кардиолипину и дсДНК ассоциируется с отсутствием поражения почек [144]. Протективное действие антиидиотипических антител обусловлено их способностью блокировать антиген-связывающие участки аутоантител.

Заключение

Таким образом, бурное развитие инновационных технологий с использованием униплексных методов иммунохимического анализа и мультиплексных диагностических платформ способствовало увеличению чувствительности и специфичности лабораторных тестов и существенному расширению спектра биомаркеров РЗ. Современные молекулярные и клеточные биомаркеры являются важным инструментом для профилактики, ранней диагностики, оценки активности, прогноза и эффективности терапии РЗ. Расшифровка ключевых патогенетических механизмов РЗ позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут применяться в качестве терапевтических «мишеней». Перспективы лабораторной диагностики РЗ связаны с необходимостью гармонизации и стандартизации современных методов определения аутоантител, поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных биомаркеров и их валидацией в ходе клинических исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169–82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):169–82 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
2. Щербо СН. Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины. *Лабораторная медицина*. 2013;(12):39–44 [Shcherbo SN. Development trends and technologies of modern laboratory medicine. *Laboratornaya Meditsina*. 2013;(12):39–44 (In Russ.)].
3. Щербо СН, Щербо ДС. Биомаркеры персонализированной медицины. 1. Системная биология и биомаркеры. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2013;(4):7–9 [Shcherbo SN, Shcherbo DS. Biomarkers for personalized medicine. 1. Systems biology and biomarkers. *Meditsinskii Alfavit. Sovremennaya Laboratoriya*. 2013;(4):7–9 (In Russ.)].
4. Clinical medicine. Hot research front. Biological sciences. In *Research fronts 2014: 100 top ranked specialties in the sciences and social sciences*. The National Science Library, Chinese Academy of Sciences. Thomson Reuters IP&Science. The Joint research Center of Emerging Technology Analysis. December 2014:20–8.
5. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51:129–38. doi: 10.1515/ccim-2012-0191
6. Miossec P, Verweij CL, Klareskog L, et al. Biomarkers and personalized medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1713–8. doi: 10.1136/ard.2011.154252
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
8. Dorner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:68–70. doi: 10.1038/nrrheum.2011.200

9. Wahren-Herlenius M, Dörmner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
10. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2013;5:210-33. doi: 10.1177/1759720X13485503
11. Squatrito D, Emmi G, Silvestri E, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside. *Auto Immun Highlights*. 2014;5:33-45. doi: 10.1007/s13317-014-0058-y
12. Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:386148. doi: 10.1155/2014/386148
13. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015;14:555-63. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017
14. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
15. Wener MH. Multiplex, megaplex, index, and complex: the present and future of laboratory diagnostics in rheumatology. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):134. doi: 10.1186/ar3498
16. Mease PJ. The potential roles for novel biomarkers in rheumatoid arthritis assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):567-74. doi: 10.3899/jrheum.100759
17. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Протеомные исследования в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19-24 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Proteomic studies in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):56-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1295
18. Takakubo Y, Kontinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:941346. doi: 10.1155/2012/941346
19. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
20. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
21. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):66-75 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276
22. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):75-82 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML, Ilyina AE. Prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Monoclonal antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):75-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-713
23. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
24. Ананьева ЛП, Алекперов РТ, Насонов ЕЛ. Мезенхимальные клетки костного мозга – перспективы использования при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):59-67 [Ananyeva LP, Alekperov RT, Nasonov EL. Bone marrow mesenchymal cells: Promises for use in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1203
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AS, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
26. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
27. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1093/rheumatology/keu5
28. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:475-87. doi: 10.1002/acr.21591
29. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, et al. Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9397):1762-3. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14862-3
30. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2055-62.
31. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:615-20.
32. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
33. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:222-7. doi: 10.1136/ard.2006.054593
34. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:65-81. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001
35. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1088-93. doi: 10.1002/art.1780330805
36. Henegar C, Pagnoux C, Puechal X, et al. French Vasculitis Study Group. A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1528-38. doi: 10.1002/art.23470
37. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-8. doi: 10.1002/art.1780330810
38. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1183-90. doi: 10.1136/ard.2011.150755
39. Fox RI, Fox CM. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205476
40. Shi J, van Veelen PA, Machler M, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmune Rev*. 2014;13: 225-30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008

41. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthr Res Ther*. 2014;16:R99. doi: 10.1186/ar4547
42. Cornillet M, Sebbag M, Verrouil E, et al. The fibrin-derived citrullinated peptide β 60-74Cit60,72,74 bears the major ACPA epitope recognised by the rheumatoid arthritis-specific anticitrullinated fibrinogen autoantibodies and anti-CCP2 antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1246-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202868
43. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. 2012;70:392-9.
44. Meroni PL, Biggioggero M, Pierangeli SS, et al. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov 26. doi: 10.1038/nrrheum.2013.180
45. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1420-2. doi: 10.1136/ard.2009.127100
46. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
47. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
48. Willitzki A, Hiemann R, Peters V, et al. New platform technology for comprehensive serological diagnostics of autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:284740. doi: 10.1155/2012/284740
49. Satoh M, Tanaka S, Chan EK. The uses and misuses of multiplex autoantibody assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2015;6:181. doi: 10.3389/fimmu.2015.00181
50. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med*. 2003;349:1526-33. doi: 10.1056/NEJMoa021933
51. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380-6. doi: 10.1002/art.20018
52. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007;56:1736-44. doi: 10.1002/art.22708
53. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:638-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
54. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA*. 2013;310:1854-5. doi: 10.1001/jama.2013.278448
55. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:212-28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6
56. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-91. doi: 10.1002/art.27186
57. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premonitory and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:860-6. doi: 10.1136/ard.2007.073825
58. Deane K, O'Donnell C, Hueber W, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3161-72. doi: 10.1002/art.27638
59. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707-1
60. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):111-6 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):111-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-636
61. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;24(13(3)):R102. doi: 10.1186/ar3383
62. Kalunian KC, Chatham WW, Massarotti EM, et al. Measurement of cell-bound complement activation products enhances diagnostic performance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:4040-7. doi: 10.1002/art.34669
63. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
64. Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):612-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.006
65. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with non renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:537-42. doi: 10.1681/ASN.2013111233
66. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928
67. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:112-6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
68. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:701-12. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.005
69. Kavanaugh AF, Solomon DH. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47:546-55. doi: 10.1002/art.10558
70. Oke V, Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 2012;39:77-82. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.014
71. Hengstman GJD, van Engelen BGM, Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:692-9.
72. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:843-53. doi: 10.1002/art.23218
73. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10:46-50. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.005
74. Gomez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev*. 2008;7:606-11. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.005
75. Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:490-3. doi: 10.1038/nrrheum.2010.56
76. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936
77. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038

78. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:512-20. doi: 10.1038/ncprheum0572
79. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:746-9.
80. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1606-10. doi: 10.3899/jrheum.081188
81. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:407-9. doi: 10.1136/ard.2006.054205
82. Wells G, Becker J, Teng J, et al. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) disease progression in patients with rheumatoid arthritis and EULAR response criteria based on CRP against arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459
83. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R40. doi: 10.1186/ar4469
84. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1736-43. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1736::AID-ART308>3.0.CO;2-I
85. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12. doi: 10.1172/JCI200318921
86. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:58-63.
87. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(00)05252-1
88. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42:5. doi: 10.3899/jrheum.140628
89. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheum*. 2006;24:123-8.
90. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
91. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2048-65. doi: 10.1002/art.20345
92. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:712-9. doi: 10.1136/ard.2006.054924
93. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
94. Rioja I, Hughes FJ, Sharp CH, et al. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2257-67. doi: 10.1002/art.23667
95. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
96. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, et al. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1692-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200963
97. Hirata S, Dirven L, Shen Y, et al. A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1202-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes362
98. Hambardzumyan K, Bolce R, Saevarsdottir S, et al. Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1102-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204986
99. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591-5 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):591-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
100. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3098-107. doi: 10.1002/art.24803
101. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453-9. doi: 10.1002/art.23678
102. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27:461-6.
103. Korte EA, Gaffney PM, Powell DW. Contributions of mass spectrometry-based proteomics to defining cellular mechanisms and diagnostic markers for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):204. doi: 10.1186/ar3701
104. Emery P, Dörrner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2063-70. doi: 10.1136/ard.2010.148015
105. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
106. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
107. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the Oencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1815-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201109
108. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1424-32.
109. Visser K, Verpoort KN, van Dongen H, et al. Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1194-5. doi: 10.1136/ard.2008.088070
110. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1333-7. doi: 10.1136/ard.2009.121160

111. Van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2262-71. doi: 10.1002/art.24661
112. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1259-62.
113. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
114. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
115. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1139-44. doi: 10.1136/ard.2007.080440
116. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1208-15. doi: 10.1136/ard.2011.153023
117. Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
118. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2008;153:188-95. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03691
119. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One.* 2012;7(7):e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
120. Morozzi G, Fabbri M, Bellisai F, et al. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1335-8. doi: 10.1007/s10067-006-0520-y
121. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1675-8. doi: 10.1136/ard.2007.071910
122. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R76. doi: 10.1186/ar2706
123. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R211. doi: 10.1186/ar3188
124. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:674-80. doi: 10.1136/ard.2010.148890
125. Novikov AA, Alexandrova EN, Gerasimov AN, et al. Multi-biomarker scores as predictors of response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:203. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.650
126. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
127. Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3044-56. doi: 10.1002/art.22810
128. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1566-75. doi: 10.1002/art.23473
129. Sellam J, Abbeduto K, Rouanet S, et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cell is predictive of response to a first course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:490.
130. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum.* 2011;38:2105-11. doi: 10.3899/jrheum.110386
131. Bansard C, Lequerre T, Daveau M, et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1021-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep112
132. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biological and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:692-700. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04668.x
133. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R57. doi: 10.1186/ar2678
134. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3607-14. doi: 10.1002/art.27702
135. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1421-31. doi: 10.1002/art.38400
136. Krintel SB, Dehlendorff C, Hetland ML, et al. Prediction of treatment response to adalimumab: a double-blind placebo-controlled study of circulating microRNA in patients with early rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:141-6. doi: 10.1038/tpj.2015.30. 2015
137. Krieckaert C, Rispens T, Wolbink G. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:306-11. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283521e4e
138. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
139. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111
140. Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1138-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203296
141. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203893
142. Van Leeuwen M, Damoiseaux J, Duijvestijn A, Tervaert JW. The therapeutic potential of targeting B cells and anti-oxLDL antibodies in atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:53-7. doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.001
143. Witte T. IgM antibodies against dsDNA in SLE. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:345-7. doi: 10.1007/s12016-007-8046-x
144. Grönwall C, Akhter E, Oh C, et al. IgM autoantibodies to distinct apoptosis-associated antigens correlate with protection from cardiovascular events and renal disease in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2012;142:390-8. doi: 10.1016/j.clim.2012.01.002