

Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (РА33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии

Кузнецова П.А.¹, Маслянский А.Л.¹, Лапин С.В.², Ткаченко О.Ю.², Мазуров В.И.³

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
*197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; *197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; *191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Аутоантитела (ААТ) к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину (РНП) встречаются при многих аутоиммунных ревматических заболеваниях (АРЗ). В настоящее время вопрос о потенциальной диагностической значимости ААТ к комплексу RA33, состоящему из РНП А2 и альтернативных вариантов сплайсинга белков РНП В1 и РНП В2, вызывает интерес у ревматологов.

Материал и методы. Нами было проведено исследование частоты выявления ААТ к РНП В1 у 300 больных с системными АРЗ, включая пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД) и болезнью Шёгрена (БШ), а также у 53 пациентов, не страдавших АРЗ, которые составили контрольную группу. ААТ к РНП В1 оценивали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Частота выявления ААТ к РНП В1 у пациентов с АРЗ была значительно выше, чем в группе контроля: 170 из 300 (56,6%) и 8 из 53 (13%) соответственно. При РА ААТ к РНП В1 были обнаружены у 78,5% (113 из 144 больных), при АС – у 40,3% (23 из 57), при ССД – у 67,5% (27 из 40), при СКВ – у 36,4% (16 из 44) и при БШ – у 13,3% (2 из 15). Диагностическая чувствительность маркера при РА составила 78,5%, диагностическая специфичность – 84,9%, отношение правдоподобия положительного результата – 5,24, отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,24.

У больных РА уровень ААТ к РНП В1 достоверно коррелирует с содержанием С-реактивного белка и СОЭ, в то время как у пациентов с ССД была установлена связь выявления ААТ к РНП В1 с жесткостью сосудистой стенки и наличием гипертонии. Частота выявления ААТ к РНП В1 среди больных РА серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду составила 15,4%.

Заключение. ААТ к РНП В1 являются полезным лабораторным маркером (при использовании в качестве верхней границы нормы 3,3 ед/мл), но имеют ограниченную ценность в диагностике РА. ААТ к РНП В1 можно рассматривать как дополнительный диагностический маркер РА.

Ключевые слова: RA33; аутоантитела к РНП В1; системная склеродермия; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Кузнецова ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ и др. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (РА33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):159-163.

ANTI-HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN B1 (ANTI-RA33) ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC SCLEROSIS

Kuznetsova P.A.¹, Maslyansky A.L.¹, Lapin S.V.², Tkachenko O.Yu.², Mazurov V.I.³

Anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (RNP) autoantibodies (AABs) are encountered in many autoimmune rheumatic diseases (ARDs). The potential diagnostic value of the RA33 AAb complex consisting of RNP A2 and alternative domains of the splicing proteins RNP B1 and RNP B2 is now of interest to rheumatologists.

Subjects and methods. The authors studied the frequency of anti-RNP B1 AABs in 300 patients with systemic ARDs, including those with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), and Sjögren's syndrome (SS) and in 53 people without ARDs, who constituted a control group. Serum anti-RNP B1 AABs were assessed by enzyme immunoassay.

Results and discussion. The frequency of anti-RNP B1 AABs in patients with ARDs was much higher than that in the control group: 170/300 (56.6%) and 8/53 (13%) patients, respectively. Anti-RNP B1 AABs were detected in 78.5% (113/144) of the patients with RA; 40.3% (23/57) of those with AS, in 67.5% (27/40) of those with SSc, in 36.4% (16/44) of those with SLE, and in 13.3% (2/15) of those with SS. The diagnostic sensitivity of the marker for RA was 78.5%, its diagnostic specificity was 84.9%; the likelihood ratio of positive and negative results was 5.24 and 0.24, respectively.

In the patients with RA, the level of anti-RNP B1 AABs significantly correlated with that of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, while in those with SSc the detection of anti-RNP B1 AABs was related to the rigidity of the vascular wall and the presence of hypertension. The frequency of anti-RNP B1 AABs among the RA patients seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies was 15.4%.

Conclusion. Anti-RNP B1 AAs are a useful laboratory marker (with the upper limit of the normal range being 3.3 U/ml), but are of limited value in the diagnosis of RA. Anti-RNP B1 AABs may be regarded as an additional diagnostic marker for RA.

Key words: RA33; anti-RNP B1 autoantibodies; systemic sclerosis; rheumatoid arthritis.

For reference: Kuznetsova PA, Maslyansky AL, Lapin SV, et al. Anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 (anti-RA33) antibodies in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):159-163 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-159-163>

¹V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

*2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; *6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; *41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Полина Андреевна Кузнецова; olejnik.polina@yandex.ru

Contact: Polina Kuznetsova; olejnik.polina@yandex.ru

Поступила 10.08.16

Гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины (РНП) представляют собой рибонуклеопротеины, которые в норме ассоциированы с молекулами РНК [1]. Их относят к числу белков, наиболее распространенных в ядре эукариотической клетки. Рибонуклеопротеиновые комплексы состоят из разнородных ядерных РНК, кодирующих более 30 различных простых и сложных белков [2].

Функция РНП до конца не определена, но известно, что они участвуют в репарации ДНК, удлинении теломера, ядерно-цитоплазматическом транспорте, синтезе белков, что обусловлено их сложной структурой, включающей РНК. К настоящему времени описано около 30 основных представителей семейства РНП от A1 до U [3]. Шесть из них (A1, A2, B1, B2, C1 и C2) относят к «основным» белкам, которые являются «мишенями» аутоантител (ААТ) при аутоиммунных ревматических заболеваниях (АРЗ). ААТ к РНП B1, B2 и гетерогенному комплексу A2/B являются наиболее изученными и исторически обозначаются как «антиген RA33» [4]. Продукция ААТ — основное патогенетическое звено ревматоидного артрита (РА), их выявление имеет важное диагностическое значение и входит в современные классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR) [5].

ААТ к РНП B1/A2 в сыворотке крови выявлялись приблизительно у 1/3 пациентов с РА, ААТ к RA33 обнаруживаются примерно у 30% больных системной красной волчанкой (СКВ) и другими АРЗ [4]. При РА их диагностическая чувствительность (ДЧ) составляет 31–62,5%, а диагностическая специфичность (ДС) — 83,8–91,2% [6].

Высокая частота данных ААТ при широком круге заболеваний ставит под сомнение современные представления о том, что ААТ к RA33 являются диагностическим маркером РА [7]. Клиническое значение выявления этих ААТ при РА, СКВ и других АРЗ окончательно не изучено, поэтому вопрос об их диагностической значимости в ревматологии остается открытым.

Целью настоящего исследования является оценка диагностической информативности определения ААТ к РНП B1 в когорте пациентов с РА в сравнении с больными различными формами АРЗ, а также с контрольной группой и сопоставление их с клиническими проявлениями заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 300 пациентов с АРЗ, а также 53 пациента контрольной группы (табл. 1). Диагнозы верифицированы на основе типичных клини-

ческих, биохимических, гистологических и серологических данных согласно соответствующим классификационным критериям каждого АРЗ: у 144 пациентов был РА (критерии ACR/EULAR 2010 г. [5]), у 57 — анкилозирующий спондилит (АС), соответствующий Нью-Йоркским классификационным критериям [8], у 44 больных — СКВ (критерии ACR 1997 г. пересмотра [9]), у 40 — системная склеродермия (ССД; критерии ACR 1980 г. [10]) и у 15 — болезнь Шёгрена (БШ; Американско-Европейские классификационные критерии [11]). Контрольную группу составили 53 пациента с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ.

Исследование было одобрено комитетом по этике центра ФГБУ им. В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге. Пробирки с плазмой крови хранились при температуре -20 °С и в дальнейшем использовались для выявления ААТ.

Измерение сосудистой плотности по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексу аугментации (ИА) выполнялось с помощью аппланационной тонометрии с использованием системы SphygmoCor (At. Cor. Medical Pty. Ltd, Австралия). СРПВ и ИА исследовались в подгруппах больных с поздним РА, АС и в контрольной группе.

ААТ к РНП B1 IgG оценивали в образцах сыворотки крови пациентов и группы сравнения методом иммуноферментного анализа (ИФА; Medipan AG, Германия). В качестве антигена использовался рекомбинантный человеческий антиген РНП B1, который был синтезирован в системе продукции белка *E. coli*. Расчеты пограничных значений проводились с помощью ROC-анализа и построения ROC-кривых при использовании программной системы Graph.Pad. Prisma 6. Согласно рекомендациям фирмы-производителя верхняя граница нормы (ВГН) соответствует 10 ед/мл. Однако это значение носит предварительный характер в связи с тем, что данная тест-система в настоящее время не является коммерческой.

Ревматоидный фактор (РФ) оценивали латекс-иммунотурбидиметрическим методом согласно инструкции производителя тест-системы фирмы Roche Diagnostics (Германия). Концентрация РФ >15 МЕ/мл расценивалась как положительный результат теста. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялись методом ИФА согласно инструкции завода-изготовителя (Euroimmub AG, Любек, Германия). Результаты выражались в относительных единицах (RU/ml=ед/мл). Положительными считались показатели >5 ед/мл в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью программы Statistica для Windows (вер-

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	РА	АС	СКВ	ССД	БШ	Контроль
Число больных	144	57	44	40	15	53
Пол, мужчины/женщины, n	35/109	38/19	3/44	2/38	0/15	15/38
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	53 [47,0; 60,0]	41 [32,0; 51,0]	38 [26,5; 47,0]	54 [48,0; 61,0]	62 [55,0; 67,0]	50 [46,0; 55,0]
Длительность заболевания, мес, M (min-max)	23,2 (1,0–252,0)	108,0 (60,0–150,0)	71,0 (36,0–162,0)	72,0 (36,01–120,0)	60,0 (48,0–132,0)	–
Концентрация ААТ к РНП B1, ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,47 [3,7; 8,4]	5,068 [2,4; 4,9]	7,57 [3,1; 9,5]	4,7 [1,4; 5,7]	2,42 [0,84; 3,0]	2,44 [1,6; 2,8]

сия 5.5). Использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Вычислялась медиана [25-й; 75-й перцентили] уровня ААТ к РНП В1. Для оценки взаимосвязи признаков использовался тест корреляции Спирмена. Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Максимальная площадь под характеристической кривой (AUC, area under curve) характеризовала ААТ к РНП В1 при РА – 0,8463 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,7916–0,9010], несколько меньшая – при ССД: 0,8439 (95% ДИ 0,7571–0,9306). Параметры диагностической информативности ААТ к РНП В1 при других заболеваниях уступали этим двум. АUC ААТ к РНП В1 при АС составила 0,7208 (95% ДИ 0,6252–0,8164), при СКВ – 0,538 (95% ДИ 0,4151–0,6608), при БШ – 0,578 (95% ДИ 0,3774–0,7785; табл. 2). Учитывая, что ложноположительный результат определения ААТ к РНП В1 с наибольшей частотой отмечался при СКВ, был проведен анализ диагностической информативности этого маркера после исключения больных СКВ. Это привело к повышению значения площади AUC до 0,7931 (95% ДИ 0,7399–0,8463).

Определение ААТ к РНП В1 при использовании ВГН 3,3 ед/мл является полезным диагностическим тестом, при котором отношение правдоподобия положительного

результата (ОППР) – 5,24, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – 0,24, ДС – 84,9%. При значениях ВГН 10 ед/мл, соответствующих рекомендациям фирмы-производителя, ДЧ маркера составила всего 15,97%, а ДС – 99% при АUC 0,85.

При значениях ВГН 10 ед/мл повышение уровня ААТ к РНП В1 у больных АРЗ выявлялось значительно чаще ($n=38$; 12,6% случаев), чем в контроле ($n=0$).

При значениях ВГН 3,3 ед/мл встречаемость ААТ к РНП В1 при АРЗ также была выше, чем в контрольной группе: 70 из 300 (56,6% случаев) и 8 из 53 (15%) соответственно ($p < 0,001$). При РА она составила 78,5% случаев (113 из 144 больных), при АС – 40,3% (23 из 57), при ССД – 67,5% (27 из 40), при СКВ – 36,4% (16 из 44), при БШ – 13,3% случаев (2 из 15), $p < 0,01$, $p = 0,020$, $p < 0,01$, $p > 0,05$ и $p > 0,5$ соответственно (табл. 3).

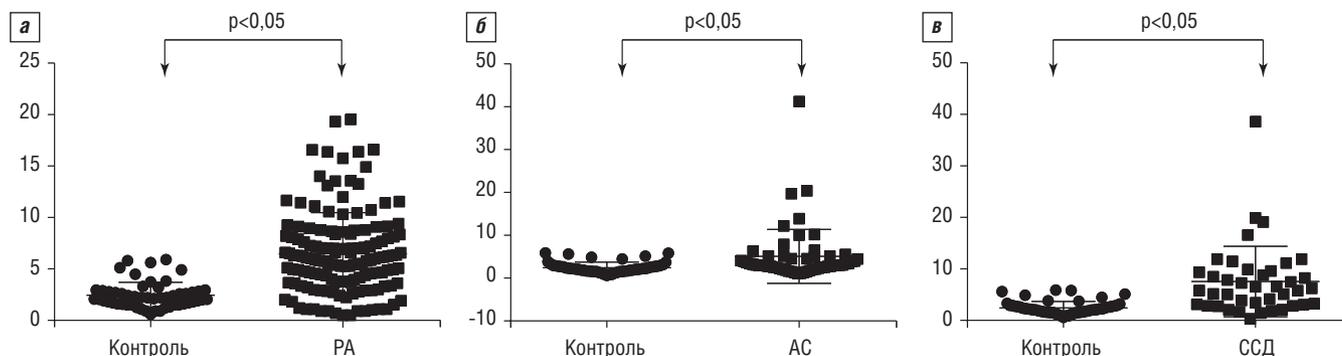
Наиболее высокая концентрация ААТ к РНП В1 была выявлена у пациентов с РА (6,5 [3,7; 8,4] ед/мл) и ССД (7,6 [3,1; 9,5] ед/мл). Концентрация этих ААТ у больных РА была значительно выше, чем при АС, СКВ и БШ: соответственно 5,1 [2,4; 4,9]; 4,7 [1,4; 5,7]; 2,4 [0,84; 3,0] ед/мл ($p < 0,001$). У больных РА и ССД концентрации ААТ к РНП В1 существенно не различались. При сравнении концентраций ААТ к РНП В1 у больных АРЗ и контрольной группы были получены значимые различия для РА, АС и ССД в сравнении с контролем ($p < 0,05$; см. рисунок).

Таблица 2 Диагностические параметры ААТ к РНП В1

Показатель	РА	АС	СКВ	ССД	БШ	АРЗ	
Число больных	144	57	44	40	15	300	
ВГН (ед/мл)	3,346	10	2,71	5,85	3,01	2,96	
АUC (95% ДИ)	0,846 (0,792–0,901)	0,85 (0,791–0,902)	0,721 (0,625–0,816)	0,538 (0,415–0,661)	0,844 (0,757–0,931)	0,578 (0,377–0,779)	0,756 (0,702–0,81)
ДЧ, %	78,5	15,97	72	98	81	81	
ДС, %	84,9	99	68	25	77	47	
ОППР	5,24	5,19	2,27	1,31	3,61	1,59	2,53
ОПОР	0,24	0,84	0,41	0,07	0,24	0,32	0,28

Таблица 3 Частота ААТ к РНП В1 при различных значениях ВГН, %

Показатель	РА	АС	СКВ	ССД	БШ	АРЗ	Контроль
Число больных	144	57	44	40	15	300	53
ВГН 3,3 ед/мл	78,5	40,3	36,4	67,5	13,3	56,6	15
ВГН 10 ед/мл	15,3	10,5	4,5	20	6,6	12,6	0



Концентрация ААТ к РНП В1 (ед/мл) при РА (а), АС (б), ССД (в) в сравнении с контролем

По данным расчетов, 104 из 144 (72,2%) больных РА были позитивны по РФ и 89 из 144 (61,8%) – по АЦЦП (табл. 4). Уровень ААТ к РНП В1 не коррелировал с концентрацией РФ и АЦЦП (табл. 5). У пациентов, серонегативных по РФ и АЦЦП, частота выявления ААТ к РНП В1 составила 15,4% случаев. Частота выявления ААТ к РНП В1 у больных, позитивных и негативных по РФ и АЦЦП, достоверно не различались.

Выявлена отрицательная взаимосвязь содержания ААТ с длительностью заболевания, что характеризует ААТ к РНП В1 как маркер раннего РА. При раннем РА (длительность заболевания <6 мес) ААТ к РНП В1 выявлялись

Таблица 4 Встречаемость ААТ к РНП В1 у 144 пациентов с РА (%)

РФ		АЦЦП		РФ/АЦЦП		РФ или АЦЦП
+	-	+	-	+	-	+
72,2	27,8	61,8	38,2	53,5	18	28,5
15,4	15	14,6	14,5	15,6	15,4	17

Примечание. Данные рассчитывались при ВГН уровня ААТ к РНП В1 3,3 ед/мл.

Таблица 5 Корреляция уровня ААТ к РНП В1 с клиническими и лабораторными параметрами при РА

Показатели	Кoeffициент корреляции Спирмена (r)	p
Возраст	0,136	0,17
Длительность заболевания	-0,273	0,00007
СОЭ	0,232	0,006
СРБ	0,317	0,0002
DAS28	0,28	0,0006
Курение	-0,059	0,589
АЦЦП	0,126	0,133
IgM РФ	0,09	0,283
Наличие эрозий*	-0,343	0,001

Примечание. Группу контроля составили 53 донора. * – показатель оценивался в группе из 87 пациентов.

Таблица 6 Корреляция уровня ААТ к РНП В1 с клиническими и лабораторными параметрами при ССД

Показатели	Кoeffициент корреляции Спирмена (r)	p
Возраст	0,318	0,046
Длительность заболевания	0,19	0,240
Наличие гипертензии	0,33	0,009
Длительность гипертензии	0,35	0,009
ИА (плотность артериальной стенки)	0,35	0,009
СРПВ	0,39	0,004
Дигитальные эрозии	-0,34	0,007
Эзофагит	-0,31	0,016
Размеры правого желудочка	0,271	0,039
Блокада сердца	0,255	0,056
СОЭ	0,158	0,356
СРБ	0,158	0,356

чаще, чем при развернутом РА (длительность заболевания >6 мес; p<0,05; см. табл. 5).

Концентрация ААТ к РНП В1 коррелировала с уровнем С-реактивного белка (СРБ), СОЭ и индексом DAS28. Выявлена отрицательная взаимосвязь с эрозивными изменениями, что характеризует ААТ к РА33 как маркер более мягкого течения заболевания (см. табл. 5).

В отличие от РА, при ССД не было выявлено взаимосвязи уровня ААТ к РНП В1 с уровнем СРБ, СОЭ и длительностью заболевания, но отмечена корреляция с возрастом пациентов (табл. 6). Содержание ААТ к РНП В1 коррелировало с СРПВ (r=0,39; p=0,004), ИА (r=0,35; p=0,009), а также с наличием артериальной гипертензии (r=0,33; p=0,009), дигитальных эрозий и эзофагита (r=-0,34, p=0,007 и r=-0,31; p=0,016 соответственно).

Обсуждение

ААТ к РНП встречаются при многих АРЗ. В настоящее время вопрос о потенциальной диагностической значимости ААТ к комплексу RA33, состоящему из РНП А2 и альтернативных вариантов сплайсинга белков РНП В1 и РНП В2, вызывает интерес у ревматологов.

Мы изучали встречаемость ААТ к РНП В1 в крови у 300 пациентов с АРЗ и у 53 пациентов из контрольной группы, которую составили пациенты с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ. При использовании ВГН 10 ед/мл повышение уровня ААТ к РНП В1 при РА было выявлено в 15,3% случаев, при ССД – у 20% больных, что совпадает с данными иных зарубежных исследований. При АС, СКВ и БШ частота ААТ к РНП была ниже (0,5; 4,5 и 6,6% случаев соответственно). Полученные нами данные сравнимы с результатами работы бельгийских исследователей, в которой ААТ к РНП В1 (РА33) при РА были выявлены у 17%, при СКВ – у 11%, при ССД – у 16%, при полимиозите – у 11%, при дерматомиозите – у 35%, при БШ – у 50%. В контрольной группе, которую составили 53 пациента с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ и 106 больных с синдромом хронической усталости, данные ААТ были обнаружены лишь в 2,8% случаев [12]. Южнокорейские исследователи при болезни Бехчета обнаружили ААТ к комплексу RA33 у 25 из 30 (83%), при СКВ – у 4 из 30 (13%), при РА – у 8 из 30 (27%), при болезни Такаюсу – у 9 из 30 больных, что составило 30% от общего числа обследуемых [13].

Мы обнаружили корреляцию уровня ААТ к РНП В1 с плотностью артериальной стенки у больных ССД. Этот факт требует дальнейших проверок в больших когортах. В последних группах пациентов с ССД установлена взаимосвязь артериальной гипертензии с плотностью артериальных стенок, а также особенностями жесткости артериальных стенок у больных ССД.

Выводы

Таким образом, ААТ к РНП В1 выявляются у пациентов с АРЗ значительно чаще, чем в контроле: 170 из 300 (56,6% случаев) и 8 из 53 (13%) соответственно. Их встречаемость особенно высока при РА (78,5% случаев) и ССД (67,5% случаев).

При ССД частота ААТ к РНП В1 коррелирует с плотностью артериальной стенки, а также с возникновением эзофагита и дигитальных эрозий. Это позволяет предполо-

жить, что ААТ к РНП В1 имеют определенный патогенетический потенциал. ДЧ маркера при РА составила 78,5%, а ДС – 84,9%, ОППР – 5,24, ОПОР – 0,24. У больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП, частота обнаружения ААТ к РНП В1 составила 15,4% случаев.

Выявлена взаимосвязь уровня ААТ к РНП В1 с показателями острофазовой активности РА, такими как СОЭ и СРБ, однако не установлено корреляционных взаимосвязей с эрозивными изменениями, что позволяет нам сделать вывод о том, что ААТ к РНП В1 не являются достоверными маркерами тяжелого прогрессирующего РА.

При ВГН 3,3 ед/мл ААТ к РНП В1 являются полезным лабораторным маркером, но имеют ограниченную ценность в диагностике РА. Определение ААТ к РНП В1 может использоваться только в качестве до-

полнительного диагностического теста. Большие проспективные исследования в дальнейшем оправданны для уточнения клинической и патогенетической значимости этих ААТ.

Прозрачность исследования

Германия, разработчик проф. Dirk Roggenbuck. Целевая субсидия спонсора (компания IMTEC-HUMAN GmbH, а также Mediran GmbH). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Krecic AM, Swanson MS. HnRNP complexes: composition, structure, and function. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11(3):363-71. doi: 10.1016/S0955-0674(99)80051-9
2. Swanson MS. Functions of nuclear pre-mRNA/mRNA binding proteins. In: Lamond AI, editor. *Pre-mRNA Processing.* Berlin, Heidelberg: Landes Co Springer Verlag; 1995. P. 17-33.
3. Maslyanskiy AL, Olinek PA, Lapin SV, et al. Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *J Immunol.* 2014;2014:Article ID 51659. doi: 10.1155/2014/516593
4. Олейник ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ и др. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом. Медицинский академический журнал. 2014;14(3):59-66 [Oleinik PA, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Anti-HNRNP (RA33) antibody in rheumatoid arthritis. *Meditsinskii Akademicheskii Zhurnal.* 2014;14(3):59-66 (In Russ.)].
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2011;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
6. Meyer O, Tauxe F, Fabregas D, et al. Anti-RA33 antinuclear antibody in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease: comparison with antikeratin and antiperinuclear antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:473-8.
7. Лапин СВ, Маслянский АЛ. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита. Новые перспективы. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;1(26):69-74 [Lapin SV, Maslyanskiy AL. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Kliniko-Laboratornyi Konsilium.* 2009;1(26):69-74 (In Russ.)].
8. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361. doi: 10.1002/art.1780270401
9. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664
10. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
11. Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва: Медицина; 2001. С. 112-132 [Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN. Criteria for the diagnosis of Sjogren's disease and syndrome. In: Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Izbrannye leksii po klinicheskoi revmatologii* (Selected lectures on clinical rheumatology). Moscow: Meditsina; 2001. P. 112-132].
12. Лапин СВ, Тотолян АА. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Санкт-Петербург: Человек; 2010. 272 с. [Lapin SV, Totolyan AA. *Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimunnykh zabolevanii* (Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases). Sankt-Peterburg: Chelovek; 2010. 272 p.].
13. Sung Bin Cho, Keun Jae Ahn, Do Hee Kim, et al. Identification of HnRNP-A2/B1 as a Target Antigen of Anti-Endothelial Cell IgA Antibody in Behcet's Disease. *J Invest Dermatol.* 2012;132:601-8. doi: 10.1038/jid.2011.397