

Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «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

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: Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 29.05.17



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

В обзоре рассмотрены новые данные, касающиеся иммунопатологии ревматоидного артрита (РА), с акцентом на раннюю стадию заболевания. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий, завершающихся развитием симптомокомплекса, характерного для РА. Однако характер взаимодействия факторов внешней среды, генетической предрасположенности и иммунных механизмов, определяющих переход от стадии к стадии, варианты прогрессирования, характер и выраженность внесуставных (системных) проявлений и риск коморбидных заболеваний, до конца не ясен и в настоящее время является предметом интенсивных исследований. Среди патогенетических механизмов развития РА важное место занимает гиперпродукция аутоантител – ревматоидные факторы (РФ) и антитела к белкам, подвергнутым посттрансляционной модификации (ПТМ) – цитруллинированию, карбамилрованию, ацетилированию и т. д. Развитие иммунного ответа против посттрансляционно модифицированных (в первую очередь цитруллинированных) белков является ключевым патогенетическим механизмом развития РА на всех стадиях заболевания. Новые данные, касающиеся роли АЦБ в развитии боли и костной резорбции в отсутствие воспаления, патогенетически обосновывают существование «преклинической» фазы заболевания, характеризующейся артралгиями и гиперпродукцией аутоантител. В заключение рассматриваются новые возможности профилактики РА в группах риска (АЦБ-позитивная клинически подозрительная артралгия) с использованием метотрексата, анти-В-клеточного препарата ритуксимаба, блокатора коstimуляции Т-лимфоцитов абатацепта и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; посттрансляционная модификация белков; аутоантитела; метотрексат.
Для ссылки: Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277–294.

PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IMMUNOPATHOLOGY: EVOLUTION OF THE DISEASE

Nasonov E.L.^{1,2}

The review considers new data on the immunopathology of rheumatoid arthritis (RA), with emphasis on the early stage of the disease. The evolution of RA includes several successive (or discrete) stages that culminate in the development of a symptom complex characteristic of RA. However, the nature of the interaction of environmental factors, genetic predisposition, and immune mechanisms that determine the transition from stage to stage, the types of progression, the nature and severity of extra-articular (systemic) manifestations, and the risk of comorbid diseases is not entirely clear and is currently the subject of intensive studies. Hyperproduction of autoantibodies, such as rheumatoid factors and antibodies to proteins subject to posttranslational modification, citrullination, carbamylation, acetylation, etc., occupies an important place among the pathogenetic mechanisms of RA development. Immune response against posttranslationally modified (primarily citrullinated) proteins is a key pathogenetic mechanism for the development of RA in all stages of the disease. New data on the role of anti-citrullinated protein antibodies (anti-CPA) in the development of pain and bone resorption in the absence of inflammation pathogenetically substantiate the existence of a pre-clinical disease phase characterized by arthralgia and autoantibody hyperproduction. In conclusion, the paper considers the new possibilities of preventing RA in high-risk groups (anti-CRA-positive clinically suspect arthralgia), by using methotrexate, the anti-B cell drug rituximab, the T-lymphocyte costimulation blocker abatacept, etc.

Key words: rheumatoid arthritis; posttranslational protein modification; autoantibodies; methotrexate.

For reference: Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):277–294 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-277-294>

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1, 2]. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий (рис. 1): «преклинические», которые трансформируются в «симптоматические», завершающиеся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [3, 4]. Характер взаимодействия факторов внешней среды, генетической предрасположенности и иммунных механизмов, определяющих переход от стадии к стадии, варианты прогрессирования, характер и выраженность внесуставных (системных) проявлений и риск коморбидных заболеваний до конца не ясны и в настоящее время являются предметом интенсивных исследований [1]. Целью данного обзора является критический анализ иммунных механизмов развития РА с акцентом на ранние стадии заболевания.

Роль аутоантител

Поскольку РА относится к числу классических аутоиммунных заболеваний, активация В-клеток играет важную роль в иммунопатогенезе РА и реализуется за счет нескольких взаимосвязанных механизмов: синтез «патогенных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, антиген-презентирующая и иммунорегулирующая функции, приводящие к активации (или ингибции) аутореактивных Т-клеток в рамках «иммунных контрольных точек» (immune checkpoints) [5, 6]. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявляют широкий спектр аутоантител с различной специфичностью: РФ IgG-, IgM- и IgA-изотипов, представляющие собой антитела к Fc-фрагменту молекулы IgG, и аутоантитела, реа-

гирующие с разнообразными антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является посттрансляционная модификация (ПТМ) [7, 8], опосредованная их цитруллинированием, а также карбамиллированием, ацетилированием, перекисным окислением и т. д. [9–11] (рис. 2). Напомним, что цитруллинирование представляет собой биохимический процесс, опосредованный ферментом пептидил аргининдеаминазой (ПАД) 2 и 4, заключающийся в конверсии кодируемой ДНК положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом [12]. Карбамиллирование — химическая реакция, опосредуемая цианидом, вызывающая конверсию лизина в гомоцитруллин. Спектр аутоантител, выявляемых при РА, расширяется. Он включает антитела, реагирующие как широко распространенными, так и локализованными в определенных тканях ПТМ-белками. К ним относятся антитела к цитруллинированным (ц) белкам — фибриноген, виментин, фибронектин, гистоны, α -энолаза, коллаген типа II, тенасцин-С и многие другие [7]. В целом, аутоантитела с той или иной специфичностью обнаруживаются более чем у 80% пациентов, страдающих РА.

Особое клиническое и патогенетическое значение придают АЦБ [13, 14]. Для их определения разработаны стандартизированные тест-системы, позволяющие выявлять антитела к специально синтезированным циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и виментину, которые с успехом применяются в клинической практике для диагностики РА в течение последних 20 лет [15, 16]. Следует напомнить, что IgM РФ и АЦЦП являются основными лабораторными диагностическими маркерами РА, включенными в классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) [17]. Гиперпродукция АЦЦП (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов [8, 13, 18], развитием экстраартикулярных (системных) проявлений [13], риском общей летальности, свя-

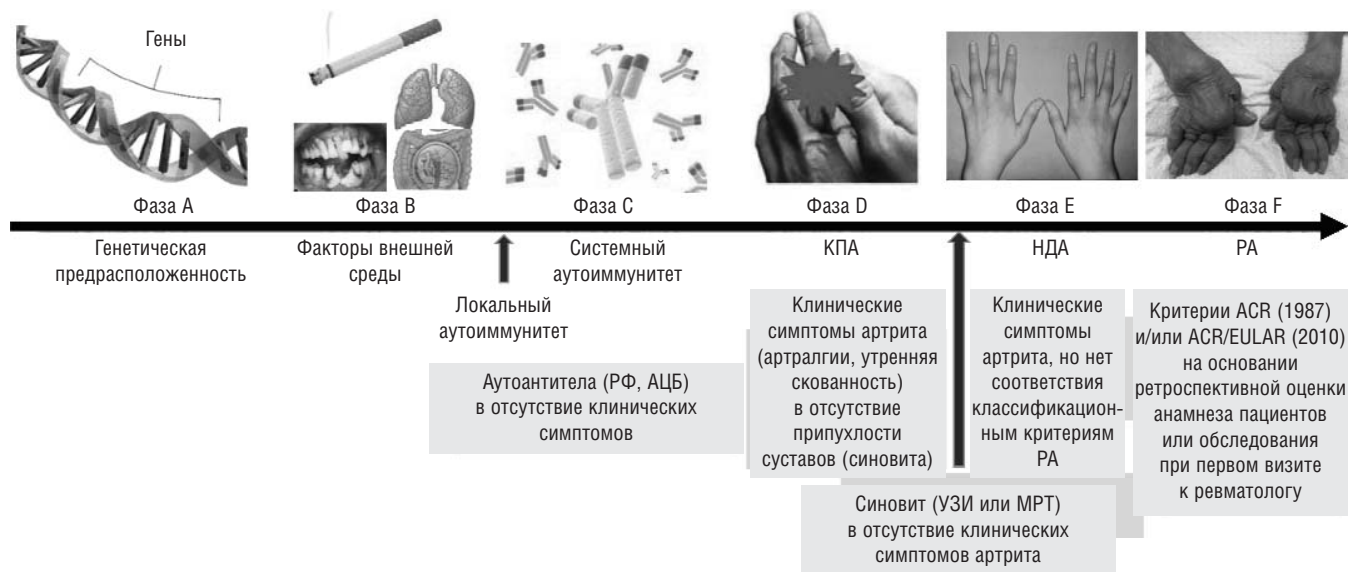


Рис. 1. Фазы (стадии) РА. РФ — ревматоидный фактор, АЦБ — антитела к цитруллин-содержащим белкам, КПА — клинически подозрительная артралгия, НДА — недифференцированный артрит, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография, ACR — Американская коллегия ревматологов, EULAR — Европейская антиревматическая лига

занной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь кардиоваскулярных осложнений [19, 20], «резистентностью» или, напротив, «чувствительностью» к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [21]. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Они отличаются молекулярными механизмами патогенеза, факторами генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, периодонтит, патология легких и др.), тяжестью течения и эффективностью проводимой терапии (табл. 1) [22, 23].

Кинетика синтеза и биологические свойства АЦБ в целом соответствуют характеристикам аутоантител с другой специфичностью, но обладают некоторыми особенностями, которые прослеживаются при динамическом их определении в процессе эволюции болезни. К ним относится перекрестная реактивность с ПТМ-белками не только человека, но и микроорганизмов [24–26]. Принципиальное значение имеет тот факт, что аутоантитела к ПТМ-белкам могут выявляться в сыворотках пациентов с РА (или здоровых кровных родственников больных РА), а также пациентов с клинически подозрительной артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до появления клинических симптомов РА [27–46] (табл. 2). В отличие от больных РА, у здоровых людей, у которых в дальнейшем не наблюдалось развитие РА, выявляется низкий уровень АЦБ с ограниченной реактивностью к небольшому числу цитруллинированных белков [47, 48]. Поскольку после дебюта РА «сероконверсия» АЦБ наблюдается редко [49], это свидетельствует о том, что гиперпродукция антител является «причинным» фактором, а не следствием болезни и рассматривается как важное доказательство существования «преклинической» системной «аутоиммунной» фазы РА. Характерными особенностями синтеза АЦБ при РА являются экспансия антигенного репертуара (феномен расширения эпитопа – epitope spreading) [50] и нарастание avidности антител к аутоантигенным детерминантам модифицированных белков, которые достигают максимальной выраженности непосредственно перед развитием симптомов РА [51–53]. В развернутой стадии РА специфичность аутоантител существенно не меняется [54]. Таким образом, вначале синтез аутоанти-

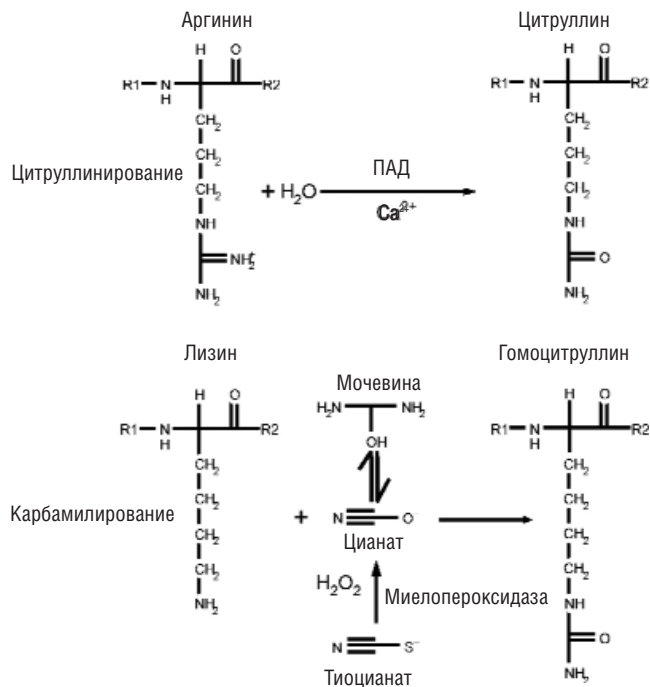


Рис. 2. ПТМ аргинина и лизина

тел (главным образом, IgM-изотипа) направлен в отношении ограниченного числа аутоантигенных эпитопов, затем наблюдается нарастание спектра аутоантител IgG-, IgA- и IgE-изотипов (так называемое «переключение изотипов» – isotype switching) к различным по эпитопной специфичности цитруллинированным белкам и их концентрации в сыворотке [55]. Примечательно, что у здоровых родственников пациентов с РА обнаруживается меньше изотипов АЦЦП, чем у пациентов с РА [56]. В то же время гиперпродукция IgG АЦЦП в большей степени позволяет прогнозировать развитие РА, чем АЦЦП других изотипов, но обнаружение в сыворотках пациентов с РА АЦЦП всех основных изотипов ассоциируется с наибольшим риском прогрессирования деструкции суставов [57, 58].

Важной характеристикой АЦБ при РА является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) молекулы иммуноглобулина [59]. Напомним, что IgG – эффекторный гликопротеин,

Таблица 1 Основные клинико-иммунологические варианты РА

Характеристика	Признаки	АЦЦП-позитивные	АЦЦП-негативные	Патогенетическое значение
Генетические и внешнесредовые факторы	HLA аллели PTPN22 Курение	Основной фактор риска Второстепенный фактор риска Важный фактор риска	Отсутствие связи « « « «	Адаптивный иммунный ответ при АЦЦП-позитивном РА Гетерогенность механизмов развития АЦЦП-негативного РА
Эффективность терапии	Ритуксимаб Абатацепт Ингибиторы ФНО Ингибиторы ИЛ6	Связь с хорошим эффектом терапии Отсутствие связи с эффектом терапии	Отсутствие связи с эффектом терапии То же	Персонификация терапии
Клинические проявления	Быстрое прогрессирование деструкции суставов Внесуставные (системные) проявления	Да «	Нет «	Гетерогенность механизмов повреждения суставов Различные патогенетические механизмы, приводящие к сходным клиническим проявлениям

Примечание. ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин.

Таблица 2 Связь между гиперпродукцией РФ и АЦБ и развитием РА

Авторы	Популяция (n)	Длительность наблюдения	Результаты
A. Del Puepe и соавт. [30]	Индейцы Pima (n=2712)	19 лет	РА у 70 (2,6%); наиболее высокая частота (48 на 1000 пациенто-лет) у пациентов с титрами РФ >1:256
K. Aho и соавт. [27–29]	Здоровые (n=19 072)	17 лет	РА у 124 (89 РФ-позитивных)
A. Silman и соавт. [31]	Кровные родственники пациентов с РА (n=370)		РА у 14 (8 на 1000 пациенто-лет), чаще у РФ-позитивных пациентов
S. Rantapaa-Dahlqvist и соавт. [37]	РА (n=83), контроль (n=392) (сыворотки из Шведского биобанка, полученные до постановки диагноза РА)		До постановки диагноза РА: АЦЦП ₂ – 34%, IgA РФ – 34%, IgM РФ – 19%, IgG РФ – 17%, комбинация АЦЦП ₂ и IgA РФ (чувствительность – 21%, специфичность – 99%)
M. Nielen и соавт. [36]	РА (n=79), по 2 контроля на каждого пациента (Голландский биобанк)		РА – 49, позитивных по АЦЦП или IgM РФ за 4,5 года до постановки диагноза РА. Чувствительность АЦЦП и/или РФ – 36%, специфичность – 97%. Позитивность по АЦЦП обнаруживалась раньше позитивности по IgM РФ
D. Majka и соавт. [32]	РА (n=83), контроль (n=83)		РФ – 57% и АЦЦП ₂ – 61%
L. Chibnick и соавт. [33]	РА (n=93) (Nurses' Health Study)		Чувствительность АЦЦП ₂ – 28%, специфичность – 100%
W. Bos и соавт. [197]	Артралгия (n=147)	28 мес	АЦЦП ₂ и IgM РФ – 45% РА
J. Nam и соавт. [41]	Неспецифические мышечно-скелетные боли (n=2018)	12 мес	АЦЦП ₂ – 2,8%: 47% – воспалительный артрит. ОР развития РА у АЦЦП-позитивных пациентов – 66,8 (95% ДИ 32,2–138,4)
A. Hensvold и соавт. [45]	Здоровые (n=12 590)	37 мес	Предсказательная ценность АЦЦП ₂ -позитивности в отношении развития РА – 29%. Высокие титры АЦЦП ₂ (>3 ВГН) – 48%
A. van Zanten и соавт. [44]	Здоровые (n=40 136)		Частота АЦЦП ₂ – 1% (22,4% – РА)
C. Rakieh и соавт. [42]	Неспецифические мышечно-скелетные боли + АЦЦП ₂ (n=100)	19,8 мес	Воспалительный артрит развился у 50%
H. van Steenberghe и соавт. [43]	Клинически подозрительная артралгия (n=150)	>6 мес	Предсказательная ценность АЦЦП ₂ -позитивности в отношении развития РА – 5,07 (95% ДИ 1,77–14,50)
R. Ten Brinck и соавт. [46]	Клинически подозрительная артралгия (n=255)	>96 нед	РА развился у 70% АЦЦП/РФ-позитивных пациентов (ОШ=9,5): РФ+ (ОШ=4,8); АЦЦП+ (ОШ=7,9); анти-Карб+ (ОШ=3,7)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

который не только связывается с антигенами посредством Fab-фрагмента, но и регулирует активность иммунных клеток, взаимодействуя с их Fc-рецепторами (Р), характер которого зависит от присутствия N-гликана, связанного с аспарагином в позиции 297 (Asn297). Дефекты гликозилирования приводят к изменению конформации Fc-фрагмента IgG, что, в свою очередь, приводит к усилению аффинности связывания IgG с FcR и тем самым изменяет биологическую функцию антител. При исследовании гликозилирования Fc-фрагмента IgG АЦБ были выявлены существенные отличия в степени гликозилирования по сравнению с общим IgG1 в сыворотке и между АЦБ, присутствующими в сыворотке и синовиальной жидкости [60, 61]. Интересно, что незадолго до развития симптомов РА отмечено изменение гликозилирования Fc-фрагмента молекулы IgG АЦБ с формированием так называемого «провоспалительного фенотипа» этих антител [62]. Кроме того, имеются данные о том, что присутствие N-гликана в Fab-фрагменте молекулы IgG АЦБ оказывает влияние на аффинность и продолжительность полужизни антител [63, 64] и зависит от процесса соматической гипермутации (точечные мутации в V-областях генов иммуноглобулинов, являющиеся дополнительным механизмом формирования разнообразия антител), которая, в свою очередь, связана с Th1-зависимой активацией В-клеток. Все это вместе взятое указывает на выраженные изменения молекулярной структуры АЦБ в период, предшествующий клинической манифестации болезни, нарастающие в процессе прогрессирования болезни.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА (невинный свидетель – innocent bystander), но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Предполагается, что АЦБ, будучи весьма гетерогенной популяцией аутоантител, существенно различаются по патогенному потенциалу и вкладу в развитие и прогрессирование РА на разных стадиях болезни. Это в свою очередь зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал» – second hit), таких как инфекция, генетические факторы, репертуар Т-клеточных рецепторов, эпигенетические нарушения и др., усиливающих «провоспалительный» потенциал аутоантител. Однако истинная природа этих факторов и конкретные механизмы, ведущие к усилению «патогенности» аутоантител, требуют дальнейшего изучения [65]. Основные данные, свидетельствующие о патогенетическом значении АЦБ, РФ и особенно иммунных комплексов, состоящих из АЦБ и РФ, при РА суммированы в табл. 3.

Важный патогенетический механизм, опосредованный АЦБ, – активация нейтрофилами процесса, который получил название NETоз (NETosis; Neutrophil Extracellular Trap – нейтрофильная внеклеточная ловушка), являющийся важным источником цитруллинированных белков [83]. Известно, что NETs содержат цитруллинированные белки (H1- и H4-гистоны), образование которых связано с активностью PAD-4. Установлено, что

Таблица 3 Предполагаемые патогенетические эффекты АЦБ, РФ и АЦБ-РФ иммунных комплексов при РА

Авторы	Характеристика АЦБ	Клетка-мишень или модель	Эффекты
C. Clavel et al. [66]	АЦБ-ИК	Макрофаги	Синтез ФНО α , опосредуемый Fc γ RII
J. Sokolove et al. [67]	ИК, содержащий цит-фибриноген	«	Костимуляция макрофагов в отношении секреции ФНО α , опосредуемая TLR-4 и Fc γ RII
D. Sohn et al. [68]	ИК, содержащий цит-гистон H2B	Нейтрофилы	Секреция ФНО α , опосредуемая TLR-4 и Fc γ RII. Стимуляция активации нейтрофилов
W. Zhu et al. [69]	АЦБ	Макрофаги	Поляризация макрофагов в направлении «провоспалительной» активности
J. Sokolove et al. [70]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgM РФ усиливает опосредованную АЦБ-ИК стимуляцию синтеза ФНО α
L. Laurent et al. [71]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgM РФ усиливает опосредованную АЦБ-ИК стимуляцию синтеза «провоспалительных» цитокинов
F. Anquetil et al. [72]	АЦБ-ИК и РФ	«	IgA РФ и IgM РФ усиливают секрецию макрофагами «провоспалительных» цитокинов и активацию комплемента
R. Khandpur et al. [73]	АЦБ-позитивная сыворотка, синовиальная жидкость, анти-цит-виментин	Нейтрофилы	Усиление NETоза нейтрофилов пациентов с РА и здоровых доноров
C. Sur Chowdhury et al. [74]	АЦБ-позитивная сыворотка	«	Усиление NETоза нейтрофилов здоровых доноров
L. Trouw et al. [75]	АЦБ	Система комплемента	Активация классического и альтернативного пути
U. Harre et al. [76]	Антитела к цит-виментину	Остеокласты; Rag 1-/- мыши	Усиление остеокластогенеза; усиление костной резорбции
A. Krishnamurthy et al. [77]	АЦБ	ОК; BALB/C мыши	ПАД-зависимая индукция активации и дифференцировка ОК посредством синтеза ИЛ8
G. Wigerblad et al. [78]	Антитела к цит-энолазе, цит-виментину, цит-фибриногену	ОК; B10.RIII и BALB/c мыши	Индукция высвобождения ИЛ8 из ОК, который активирует сенсорные нейроны, вызывая развитие боли
J. Suurmand et al. [79]	АБЦ-ИК	Тучные клетки	Индукция высвобождения ИЛ8 из тучных клеток посредством связывания с Fc γ RII
K. Habets et al. [80]	АЦБ-позитивная плазма	Тромбоциты	Активация тромбоцитов посредством связывания с Fc γ RII
K. Kuhn et al. [81]	Антитела к цит-фибриногену	DBA1/J мыши	Усиливают развитие аутоиммунного артрита
N. Uysal et al. [25]	Антитела к цит-коллагену типа II	BALB/cJ мыши	Индукция и усиление воспалительного артрита
P. Ho et al. [82]	Фибриноген человека, содержащий цит-пептиды	DBA1/J мыши; SJL/J мыши	Индукция воспаления, эрозивного артрита и АЦБ
D. Sohn et al. [68]	Цит-гистон H2B	DBA1/J мыши	Усиление развития воспалительного артрита

нейтрофилы, изолированные из крови пациентов с РА (и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями), характеризуются избыточным NETозом, который проявляется в экстернализации аутоантигенов и иммуностимулирующих молекул. Получены данные о усилении NETоза в кровяном русле и синовиальной жидкости пациентов с РА [73]. При этом выраженность данного процесса коррелировала с гиперпродукцией АЦБ и маркерами системного воспаления. Сыворотка, содержащая высокие титры АЦБ и/или РФ, фракция IgG и антитела к виментину, изолированные из крови пациентов с РА, обладали способностью усиливать NETоз, с экстернализацией цитруллинированных белков нейтрофилами. Примечательно, что «провоспалительные» цитокины (ИЛ17A и ФНО α) обладают способностью индуцировать NETоз нейтрофилов, выделенных из крови пациентов с РА, а продукты NET усиливали «воспалительный ответ» синовиальных фибробластов — синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), хемокинов и молекул клеточной адгезии.

В последние годы была проведена серия исследований, акцентирующих внимание на роли АЦБ не только в развитии воспаления, но и в индукции остеокластогенеза и боли. Установлено, что АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников

остеокластов (ОК), обладают способностью индуцировать дифференцировку ОК и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани [76, 77]. Это объясняют локальной экспрессией и активацией ПАД, запускающей процесс цитруллинирования виментина, что в свою очередь приводит к усилению дифференцировки ОК посредством аутокринной стимуляции синтеза ФНО α [76]. Этот эффект был воспроизведен при исследовании моноклональных антител, синтезирующихся В-клетками, выделенными из синовиальной ткани пациентов с РА [77, 83], и связан как с прямым распознаванием (Fab-фрагмент антител сохранял ОК-активирующую активность) [83], так и с активацией Fc-рецепторов ОК [84]. Оказалось также, что потеря сиаловой кислоты в молекуле IgG АЦБ, присутствующих в сыворотках пациентов с РА, ассоциируется с нарушением архитектоники костной ткани [84]. Это соответствует данным клинических исследований о том, что потеря костной ткани в околосуставной зоне у АЦЦП-позитивных пациентов начинается до развития клинических проявлений РА [85], а при раннем РА увеличение концентрации АЦЦП коррелирует с развитием системного остеопороза [86]. Примечательно, что ОК и их предшественники являются наиболее часто встречающимися клетками, экспрессирующими цитруллинированные белки на своей мембране в нормальном суставе [77, 78]. При этом ПАД

индуцировала цитруллинирование белков только на ОК, но не на других клетках, участвующих в развитии РА, — фибробластоподобных синовиоцитах, Т-клетках и В-клетках. Совсем недавно было показано, что поликлональные АЦБ, изолированные из сывороток пациентов с РА, индуцируют остеокластогенез за счет ПАД-зависимого аутокринного механизма, опосредуемого хемокином ИЛ8 (CXCL1 у мышей) [77], который рассматривается как основная эффекторная молекула, синтезирующая ОК, активированными АЦБ [87]. Примечательно, что синтез других «противовоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ1) ОК после стимуляции АЦБ существенно не менялся. По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ обладают способностью вызывать болевые ощущения (механическая и термальная гиперчувствительность) в отсутствие признаков воспаления [78]. Развитие боли также опосредуется ИЛ8-зависимым механизмом, а именно — связыванием ИЛ8 (или CXCL1) с СХС хемокиновыми рецепторами 1-го и 2-го типа, что приводит к сенсилизации и активации сенсорных нейронов [88]. Блокада хемокинов с использованием рецепторных антагонистов отменяет как АЦБ-индуцированную потерю костной ткани, так и болевые ощущения [78].

Новые данные, свидетельствующие об активации оси ИЛ23/Th17-клетки [89] как фактора формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ, были получены недавно R. Pfeifer и соавт. [90]. Установлено, что ИЛ23 не участвует напрямую в развитии АЦБ-ассоциированного воспаления, но обладает способностью контролировать профиль гликозилирования АЦБ. При этом активированные ИЛ23 Th17-клетки накапливаются в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов в продромальную фазу экспериментального артрита и подавляют экспрессию фермента β -галактозид α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках (зависит от ИЛ21 и ИЛ22), что ассоциируется с «провоспалительным» профилем гликозилирования молекулы IgG. Сходные нарушения активности St6gal1 в плазмобластах обнаружены у пациентов с РА. Это соответствует материалам экспериментальных исследований, свидетельствующих об эффективности ингибции ИЛ23 в продромальный период артрита, но не в развернутую стадию болезни [89] и о низкой эффективности моноклональных антител к ИЛ17 или ИЛ17-рецепторам при РА [91, 92].

Как уже отмечалось, характерной посттрансляционной модификацией белков при РА является карбамилирование, ассоциирующееся с гиперпродукцией антител к карбамилированным белкам (анти-Карб). Установлено, что анти-Карб и АЦБ представляют собой различные группы аутоантител, поскольку анти-Карб обнаруживаются как у АЦБ-позитивных, так и у АЦБ-негативных пациентов с РА и ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов независимо от выявления АЦБ. Обнаружение анти-Карб не имеет самостоятельной диагностической ценности при РА, но (как и АЦБ) является «предиктором» риска развития заболевания и ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [93, 97].

К другим аутоантителам, выявляемым в сыворотках пациентов с РА и в преคลินิกую фазу заболевания, клиническое и патогенетическое значение которых изучено недостаточно, относятся антитела к ацетилированным белкам. Они выявляются у 40% пациентов с РА, главным

образом, АЦБ-позитивных. Полагают, что синтез этих антител может определять связь между кишечным дисбиозом и развитием аутоиммунного процесса при РА. Наконец, в сыворотках пациентов с РА обнаруживаются аутоантитела, распознающие ПАД-4 [95], которая, как уже отмечалось, играет ключевую роль в цитруллинировании белков. Имеются данные об обнаружении анти-ПАД антител в преคลินิกую фазу РА, обычно в сочетании с АЦЦП [96].

Иммунные клетки, цитокины и другие биомаркеры ревматоидного артрита

Наряду с аутоантителами в «доклинической» фазе РА в сыворотках условно здоровых людей с РА обнаруживается увеличение концентрации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и других медиаторов воспаления [34, 98–103]. По данным ретроспективного исследования K.D. Deane и соавт. [99], в пре Klinikическую фазу РА наблюдается увеличение концентрации таких провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов/хемокинов, имеющих доказанное патогенетическое значение в патогенезе РА, как ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ15, ФНО α , ИЛ12, белок, индуцирующий интерферон γ (ИФН γ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и некоторые другие. В недавнем проспективном исследовании было показано, что у пациентов с АЦБ-позитивной артралгией профиль концентрации цитокинов в сыворотках не отличается от такового у пациентов с АЦБ-позитивным РА и включает увеличение концентрации маркеров активации Т-клеток (ИЛ1, рецепторного антагониста ИЛ1, ИЛ2Р, ИЛ4), маркеров, ассоциирующихся с активацией Th17-клеток (ИЛ17, ИЛ15, ИЛ1 β), а также маркера активации Th2-иммунного ответа — ИЛ5 [102].

Новым биомаркером РА является белок 14-3-3 η (eta), повышение концентрации которого в сыворотке имеет определенное диагностическое значение и позволяет прогнозировать прогрессирование деструкции суставов при раннем и развернутом РА [104]. Напомним, что 14-3-3 η принадлежит к семейству белков, включающих 7 изоформ, который регулирует активность широкого спектра внутриклеточных белков [105]. Установлено, что 14-3-3 η обладает способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6), матриксных металлопротеиназ (ММП) и лиганда рецепторного активатора ядерного фактора каппа-В. Имеются данные об увеличении концентрации 14-3-3 η в сыворотках кровных родственников пациентов с РА [106] и у пациентов с АЦБ- и/или РФ-позитивной артралгией [107]. Совсем недавно было показано, что в сыворотках пациентов, у которых в последующем развился РА, до манифестации заболевания отмечается увеличение концентрации гелактина-3 (N-терминальный полипептид коллагена типа АII), уровень которого отражает регенерацию хряща [108]. При этом установлено, что базальный уровень гелактина-3 позволяет прогнозировать риск развития РА, особенно в комбинации с увеличением концентрации АЦЦП.

В контексте патогенетического значения АЦБ большой интерес представляет изучение роли аутореактивных В-клеток. Обнаружено, что в крови и синовиальной жидкости пациентов с РА присутствуют цитруллинин-реактивные В-клетки [26, 109–111]. При этом моноклональные АЦБ проявляют выраженную перекрестную реактив-

ность с цитруллинированными аутоантигенами, но не с «нативными» их формами [26, 87]. Микроокружение, формирующееся в синовиальной ткани при РА, создает предпосылки для поддержания синтеза АЦБ. Установлено, что синтез АЦБ мононуклеарными клетками (плазматические клетки и плазмобласты), инфильтрирующими синовиальную оболочку сустава у пациентов с РА, значительно выше (более чем в 200 раз), чем клетками периферической крови [112].

Интенсивно изучаются ранние нарушения клеточно-го иммунитета, характеризующиеся изменением количества и/или функциональной активности различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и других клеток иммунной системы, а также спектра и баланса между синтезом «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов. У АЦП-позитивных пациентов в «преклинической» фазе РА выявляется инфильтрация синовиальной ткани Т-лимфоцитами [113]. У пациентов, имеющих риск развития РА, отмечена тенденция к ассоциации между «серопозитивностью» по АЦБ и увеличением числа CD19+ В-клеток в биоптатах лимфатических узлов, полученных с помощью игольчатой биопсии [114]. В других исследованиях было показано, что у этой категории пациентов в лимфатических узлах наблюдается снижение числа CD4+ Т-клеток, синтезирующих ИЛ4, ИЛ10, ИФН γ , ИЛ17/ИЛ10 Т-клеток с «двойной позитивностью» [115], CD45RO+ клеток «памяти» и активированных CD69+ клеток, а в периферической крови – снижение числа регуляторных CD8+ИЛ10+ Т-клеток [116]. По данным J. Lubbers и соавт. [117], у пациентов с ранним РА наблюдается снижение числа активированных Т-клеток, CD80+ и В-клеток «памяти», а также CD8+ Т-клеток по сравнению с нормой. Сходная тенденция отмечена и у пациентов с клинически подозрительной артралгией, у которых отмечено снижение CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (за 24 мес) и В-клеток «памяти» (за 12 мес) до развития РА. По мнению авторов, это связано с усиленной миграцией данных клеток в лимфатические узлы или полость сустава в «преклиническую» стадию болезни.

Исследование профиля экспрессии генов с использованием ДНК микрочипов позволило установить участие типа I ИФН-опосредованных иммунных реакций («ИФН-автограф») [118] у АЦБ-позитивных пациентов с воспалительными артралгиями в отношении риска развития РА [119]. Напротив, экспрессия генов, вовлеченных в В-клеточный иммунный ответ, ассоциировалась с «протекцией» в отношении развития РА [120]. Гиперэкспрессия нескольких генов ИФН типа I достоверно коррелировала с развитием артрита в течение 2 лет наблюдения [121]. Примечательно, что высокий ИФН-индекс в комбинации с АЦБ/РФ обладал большей «предсказательной» ценностью в отношении развития РА, чем только серопозитивность по АЦБ/РФ. Стратификация пациентов по значению индекса «высокий ИФН / низкий уровень В-клеток» увеличивала предсказательную ценность этих биомаркеров в отношении риска развития РА [120]. Отмечена связь между ИФН-автографами, связанными с Th2-типом иммунного ответа, пролиферацией В-клеток и гиперпродукцией АЦП и анти-Карб [122].

Недавно получены данные о том, что у АЦП-позитивных людей без клинических признаков артрита наблюдается снижение числа наивных и регуляторных Т-клеток и увеличение содержания так называемых «клеток, связан-

ных с воспалением» (inflammation related cells), причем комбинация этих нарушений позволяет прогнозировать риск развития РА [123]. В других исследованиях было показано, что у пациентов с серопозитивной артралгией (как и при серопозитивном РА) наблюдается снижение (связано с апоптозом) числа естественных киллерных (ЕК) клеток (CD56^{dim}), которые при активации посредством CD16 (Fc γ RIIIa) начинают синтезировать широкий спектр «провоспалительных» цитокинов [124].

Интересные данные получены в отношении роли так называемых врожденных иммунных клеток (innate lymphoid cell – ILC) [125], характерной особенностью которых является отсутствие фенотипических маркеров миелоидных и дендритных клеток (ДК). Напомним, что ILC1-клетки синтезируют цитокины и экспрессируют факторы транскрипции, характерные для Th1-клеток (ИФН γ , Tbet), ILC2 – Th2-клеток (ИЛ5, ИЛ13, Gata3) и ILC3 – Th17-клеток (ИЛ17, ИЛ22, ROR γ t) [126]. Полагают, что ILC являются источниками цитокинов на ранней фазе развития инфекции и тканевого повреждения, играют важную роль в цитокин-опосредованной активации иммунной системы и поддержании целостности эпителиального барьера. Кроме того, ILC3 экспрессируют молекулы класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и «презентируют» антигены CD4+ Т-клеткам. У пациентов с риском развития РА и при раннем РА в биоптатах лимфатических узлов наблюдается увеличение ICL1, синтезирующих ИФН γ и ICL3, синтезирующих ИЛ17 [125].

В целом, все эти данные свидетельствуют о том, что потеря толерантности к «модифицированным» аутоантигенам является наиболее ранним патофизиологическим нарушением, которое в последующем может приводить к развитию РА.

Факторы внешней среды

При рассмотрении механизмов, индуцирующих цитруллинирование, как потенциального механизма формирования аутоантигенного репертуара, внимание обращается в первую очередь на курение. Действительно, у курильщиков в бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается избыточное количество цитруллинированных белков [127], что связывают с локальным увеличением активности ПАД-2. Это позволило высказать предположение, что синтез АЦБ вначале связан с локальной активацией ПАД-2 в ткани легких [128] и ограничен альвеолярной тканью [129]. Эта концепция подтверждается данными о том, что у здоровых людей (без клинических признаков поражения суставов), в сыворотках которых обнаруживаются РФ и/или АЦБ, при использовании компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) выявляются нарушения структуры легочной ткани [130]. В других исследованиях было показано, что АЦБ обнаруживаются в мокроте здоровых людей, «серопозитивных» по АЦБ или имеющих семейный анамнез по РА [131]. Выявлена ассоциация между развитием бронхоэктазов, фиброза легких и увеличением концентрации АЦБ [132], образованием ростковых центров и накоплением В-клеток и плазматических клеток в ткани легких АЦБ-позитивных людей, у которых в последующем развился РА [133], и увеличением содержания цитруллинированных белков (виментин) в бронхиальной и синовиальной тканях [134]. Интересно, что на ранней стадии РА, предшествующей

поражению суставов, преобладает синтез аутоантител IgA-изотипа [37, 49, 57, 135, 136]. Данная тенденция сохраняется и в развернутой стадии РА [137, 138]. Это свидетельствует о том, что хроническая стимуляция клеток иммунной системы, локализованной в легких (слизистых оболочках других органов), является важной характеристикой патологического иммунного ответа как на ранней, так и на развернутой стадии заболевания. Совсем недавно было показано, что генетическая мутация СОРА (coatamer subunit- α) ассоциируется с ослаблением транспорта, опосредуемого эндоплазматическим ретикулумом — аппаратом Гольджи, и приводит к развитию поражения легких, артриту и гиперпродукции аутоантител [139]. Эти данные, хотя и предварительные, свидетельствуют о том, что ткань легких обладает повышенной «чувствительностью» к генетическим дефектам эндоплазматического ретикулама, которые потенциально могут predispose к развитию воспаления суставов.

Наряду с тканью легких, важным местом образования ПТМ белков является ткань десен. Во многих исследованиях было показано увеличение распространенности РА у пациентов с периодонтитом [140], а также связь между развитием периодонтита, серопозитивностью по РФ/АЦБ и активностью РА [141, 142]. В воспаленном периодонте наблюдается увеличение экспрессии ПАД, содержания цитруллинированных белков [143], а в десенной жидкости — увеличение уровня АЦБ [144]. Полагают, что это связано со способностью *Porphyromonas gingivalis* (периодонтальный патоген) активировать ПАД, вызывающие цитруллинирование белков-мишеней для АЦБ (фибриноген, α -энолазы) [145]. Высказана интересная гипотеза о том, что синтез АЦБ при РА представляет собой последствие протективного иммунного ответа против *P. gingivalis*, реализующийся за счет феномена «молекулярной мимикрии» [146]. О связи между периодонтитом и развитием аутоиммунных нарушений, характерных для РА, свидетельствует много фактов. У людей с генетическим риском развития РА обнаружение антител к *P. gingivalis* в сыворотке ассоциируется с гиперпродукцией АЦБ и РФ [147, 148]. При РА обнаружен феномен аутоцитруллинирования ПАД *P. gingivalis*, ведущий к образованию антител к ПАД [149], который, однако, не характерен для «преклинической» фазы РА [150]. В то же время данные эпидемиологических исследований не подтверждают связь между периодонтитом и РА [151], хотя антитела, специфичные к *P. gingivalis*, обнаруживаются в сыворотках АЦБ-позитивных пациентов с РА [152]. Более того, недавно было показано, что у млекопитающих кальций-зависимая ПАД цитруллинирует специфические аргининовые остатки внутри полипептидной цепи молекулы белка (эндоцитруллинирование), в то время как ПАД *P. gingivalis* модифицирует только С-терминальный аргинин [153]. Следовательно, белки, цитруллинированные ПАД *P. gingivalis*, отличаются от цитруллинированных белков, приобретающих свойства аутоантигенов при РА. В связи с этим большой интерес представляют недавно полученные данные, свидетельствующие о том, что единственным связанным с периодонтитом «патогеном», индуцирующим эндоцитруллинирование, является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*). Установлено, что *Aa* синтезирует лейкотоксин А (ЛТА), который связывается с β 2-интегрином нейтрофилов (CD18) и индуцирует инфлюкс внеклеточного кальция и гиперцитруллинирование внутриклеточных

белков за счет собственных внутриклеточных кальций-зависимых ПАД. При РА присутствие антител к ЛТА достоверно ассоциируется с АЦБ- и РФ-позитивностью. Более того, связь между HLA-SE аллелями и АЦП имела место преимущественно у пациентов, в сыворотках которых обнаруживались антитела к ЛТА [154].

В последние годы большое значение в иммунопатогенезе иммуновоспалительных заболеваний, в частности РА, придают дисбиозу микробиома, который, как полагают, может приводить к локальному воспалению, потере барьерной функции кишечника и транслокации кишечной бактериальной флоры в кровяное русло [155]. Эта проблема детально рассмотрена в серии обзоров [156–158]. Обратимся лишь к некоторым данным, касающимся потенциальной роли кишечной микробиоты в развитии РА. В недавних исследованиях было показано, что в стуле пациентов с ранним артритом отмечается нарастание содержания некоторых бактерий, в частности *Prevotella corpi* [159]. Выявлена подгруппа пациентов с ранним РА, у которых выявлена антитела (IgG- или IgA-изотипов) к пептиду *P. corpi*, «презентируемому» HLA-DR, обнаружение которых коррелирует с преобладанием Th17-типа иммунного ответа над Th1 типом. Интересно, что IgA-опосредованный ответ Th17-типа ассоциировался с обнаружением АЦБ. Это свидетельствует о роли *P. corpi* в индукции синтеза АЦБ, который потенциально может быть связан с синтезом ИЛ17 («провоспалительный» цитокин) Т-клетками [160]. В других исследованиях, проведенных в рамках изучения метагенома (набор генов всех микроорганизмов, находящихся в кишечнике) при РА, отмечено преобладание образцов *Lactobacillus* над *Haemophilus* [161]. Интересно, что преобладание *Haemophilus* ассоциировалось с отсутствием АЦБ, что свидетельствует о «протективной» роли этих кишечных микроорганизмов в развитии РА. Полагают, что аутоантитела, реагирующие с кишечными неоантигенами, могут перекрестно реагировать с аутоантигенами синовиальной оболочки и индуцировать развитие артрита.

Генетические факторы

При изучении близнецов было показано, что с генетическими факторами связано 50–60% риска развития РА [162]. Среди генетических факторов predisposed к развитию РА лучше всего изучены антигены класса II ГКГ (HLA-DR1) в рамках концепции «общего» (shared) эпитопа (SE) [163]. Установлено, что специфическая аминокислотная последовательность, локализуемая в антиген-связывающем участке HLA-DRB1*01, *04 и *010 (а также, вероятно, некоторых молекул HLA класса I), ассоциируется с риском развития АЦБ-позитивного РА [164, 165]. Молекулярной основой для этой ассоциации является тот факт, что положительный заряд данного участка молекулы HLA блокирует связывание аргинин-содержащих пептидов, но облегчает (и усиливает аффинность) взаимодействие с пептидами, содержащими цитруллин [166]. Таким образом, ПАД-зависимая замена положительно заряженного аргинина на «нейтральный» цитруллин облегчает связывание аутоантигенов с HLA-DRB1 и их презентацию Т-лимфоцитам, в том числе локализующимся в полости сустава. Существует и другая теория, определяющая роль SE в развитии РА. Имеются данные, что наряду с презентацией аутоантигенов аллели SE выполняют функцию, связанную с их ролью как универ-

сального лиганда для мембранного кальретикулина (КРТ), представляющего собой рецептор клеток врожденной иммунной системы, в первую очередь ДК. Примечательно, что взаимодействие SE и КРТ возрастает при цитруллинировании КРТ и инициирует передачу «внутриклеточного сигнала», меняющего фенотип ДК, приводя к поляризации иммунного ответа по Th17-типу, снижению образования и ослаблению активности Т-регуляторных клеток [154, 167]. Примечательно, что носительство SE в большей степени ассоциируется с высокими титрами полиреактивных АЦБ у пациентов с РА, чем АЦБ-позитивных пациентов без РА [48, 168]. Это позволяет сделать вывод о том, что SE играет более важную роль в развитии РА у АЦБ-позитивных пациентов, чем в индукции синтеза самих АЦБ [169], в более широком смысле — РА как аутоиммунного заболевания, чем «системного аутоиммунитета» как фазы, предшествующей развитию РА. Важно, что в крови пациентов с РА идентифицированы эффекторны Т-клетки и Т-клетки «памяти», специфичные в отношении цитруллинированных эпитопов [166, 170, 171]. В то же время данные, касающиеся связи между носительством SE и факторами внешней среды в развитии РА, противоречивы. Наиболее очевидной представляется ассоциация с курением [172–174], но она наблюдается не во всех этнических группах пациентов [175].

Наряду с аллелями ГКГ класса II, ассоциирующимися с «чувствительностью» к РА, охарактеризовано несколько «протективных» аллелей, в частности HLA-DRB1*13 [176], носительство которых снижает риск развития РА (но не позитивность по АЦБ), коррелирует с низкими титрами АЦБ и ограниченным репертуаром антител. Высказано предположение, что HLA-DRB1*13 участвует не в «презентации» аутоантигенов, а в делеции в тимусе Т-клеток, обладающих перекрестной реактивностью с антигенами микроорганизмов и аутоантигенами [177].

Получены данные о других генетических факторах риска, связанных в первую очередь со множественными однонуклеотидными полиморфизмами других генов, выявленными в процессе широкомасштабного скрининга генома у пациентов с РА [178]. К ним в первую очередь относятся гены, участвующие в активации Т-клеток, — *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), *CTLA4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и *STAT4* (Signal transducer and activator of transcription 4) [23]. Особое внимание привлечено к полиморфизму *PTPN22*, от которых зависят «порог активации» Т-клеток [179] и негативная селекция В-клеток [180], а следовательно, и формирование «аутоиммунного» репертуара Т- и В-лимфоцитов. Недавно было показано, что у пациентов, имеющих факторы риска развития РА, наблюдается нарушение функциональной активности *PTPN22*, ведущее к ПАД-зависимому гиперцитруллинированию белков мононуклеарных клеток периферической крови [181]. Примечательно, что аллели *PTPN22*, ассоциирующиеся с риском развития РА, проявляют сильное взаимодействие с генами HLA-DR. Предполагается, что одномоментное носительство определенных аллелей HLA-DR и *PTPN22* определяет, с одной стороны, специфичность иммунного ответа к цитруллинированным белкам, а с другой — создает предпосылки для формирования более разнообразного репертуара Т-клеток, реагирующего на факторы внешней среды, например курение [182]. Наконец, совсем недавно были идентифицированы определенные дефекты метаболизма CD4+ Т-клеток при РА,

способствующие их избыточной пролиферации [183]. Однако значение этих факторов в «преклинической стадии» РА требует дальнейшего изучения.

Другие факторы

Совсем недавно было показано, что риск развития РА связан с потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [184, 185]. Оказалось, что снижение содержания омега-3 ПНЖК в эритроцитах коррелирует с увеличением титров РФ и АЦБ у носителей SE. Для объяснения причин этой ассоциации выдвинута интересная гипотеза о том, что омега-3 ПНЖК могут влиять на конформацию и экспрессию HLA-DR. Прием омега-3 ПНЖК уменьшает интенсивность болей в суставах у пациентов с артритом [186]. Механизм действия омега-3 ПНЖК может быть связан с увеличением уровня противовоспалительных эйкозаноидов — резолвинов [187]. Действительно, имеются данные о том, что у пациентов с РА наблюдается достоверное снижение сыровоточного уровня так называемых D-резолвинов (RvD1, RvD2, RvD3) по сравнению с контролем [188].

Заслуживает внимания нарушение естественных механизмов, регулирующих развитие воспаления, связанных с патологией парасимпатической нервной системы, а именно — с активацией блуждающего нерва [189]. Уже в «преклинической» фазе РА у пациентов наблюдается учащение сердцебиения в покое, что ассоциируется с увеличением риска трансформации болезни в РА [190]. Потенциальный механизм, посредством которого снижение парасимпатической активности может создавать предпосылки к развитию РА, может быть связан с нарушением экспрессии $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов на периферических моноцитах. Активация этих рецепторов приводит к подавлению синтеза «провоспалительных» цитокинов CD4+ Т-клетками и макрофагами [191, 192]. Согласно предварительным результатам, стимуляция блуждающего нерва приводит к снижению концентрации «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6) в сыворотках пациентов с РА, что коррелирует с положительной динамикой индексов активности РА [193].

Клинические перспективы

Известно, что различные неспецифические «болевые» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [3, 194, 195]. Ретроспективная оценка клинических симптомов у пациентов с ранним РА показала, что до развития артрита у пациентов наблюдаются мигрирующие боли, ощущение жжения, покалывания в суставах (наиболее часто — в кистях), интенсивность которых нарастает по мере приближения к постановке диагноза, сочетающиеся с утренней скованностью [196]. Имеются данные о том, что некоторые особенности симптомокомплекса «артралгии» могут иметь значение для оценки характера прогрессирования процесса в РА. Как уже отмечалось (см. табл. 2), абсолютный риск развития РА у АЦБ-позитивных пациентов без клинических симптомов колеблется от 5,3 до 16%, а при наличии артралгий он составляет 20%. При этом у пациентов, имеющих наряду с АЦБ/РФ артралгии с вовлечением суставов кистей и утреннюю скованность, частота развития РА достигает 60% [197]. Для стратификации пациентов в зависимости от риска

развития РА был разработан «предсказательный алгоритм» (prediction rule) [42, 198–200]. В недавних исследованиях было показано, что артралгии (как единственный

Таблица 4 Характеристика артралгий как фактора риска развития РА (EULAR) [202]

Анамнез	Клиническое обследование
Симптомы поражения (боли) суставов (длительность <1 года)	Невозможность сжать руку в кулак
Поражение пястно-фаланговых суставов	Положительный тест «поперечного сжатия»
Длительность утренней скованности ≥60 мин	
Максимальная выраженность симптомов в ранние утренние часы	
Наличие кровных родственников с РА	

Примечание. ≥3 признаков: чувствительность – 90,2%, специфичность – 74,4%; ≥4 признаков: чувствительность – 70,5%; специфичность – 93,6%.

симптом) выявляются лишь у небольшого числа пациентов (7%), обращающихся к ревматологу поликлиники, но у 20% в процессе проспективного наблюдения развивается РА [201]. Установлено, что пациенты с «клинически подозрительной артралгией» (clinically suspect arthralgia), у которых имеются боли в суставах, в отсутствие воспаления имеют высокий риск прогрессирования заболевания в РА. Недавно группа экспертов EULAR разработала клинический алгоритм, позволяющий выделить пациентов с артралгиями, у которых имеется риск развития РА (табл. 4) [202].

Доказано, что раннее назначение БПВП, в первую очередь метотрексата (МТ), более эффективно тормозит прогрессирование РА, чем позднее назначение этих препаратов, — так называемое «окно возможности — window of opportunity» [203–205]. В настоящее время проведены (табл. 5) или планируются (табл. 6) серия исследований, целью которых является предотвращение развития РА у пациентов с НДА или пациентов, имеющих только «кли-

Таблица 5 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА

Авторы	Тип исследования (n)	Пациенты	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
W. Bos и соавт. [206].	РКИ (n=83)	АЦЦП- и/или РФ-позитивная артралгия	Дипроспан (100 мг, в/м) против 100 мг ПЛ вначале и через 6 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) в процессе проспективного наблюдения	У 3 из 42 (7,1%) в группе дипроспана против 3 из 41 (7,3%) в группе ПЛ через 26 нед	Дипроспан не предотвращает развитие РА
B. Salem и соавт. [207]	РКИ (n=17)	НДА <12 мес с обострением после введения ГК	Инфликсимаб (3 мг/кг) против ПЛ через 9, 2, 6 и 14 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 52 нед	У 10 из 10 (100%) против 5 из 7 (71%)	У пациентов с прогностически неблагоприятным течением НДА короткий курс инфликсимаба не предотвращает развитие РА
P. Emery и соавт. [208]	РКИ (n=50)	АЦЦП-позитивный НДА	Абатацепт (10 мг/кг) против ПЛ в течение 6 мес	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 1 год	12 из 26 (46%) в группе абатацепта против 16 из 24 (67%) в группе ПЛ	Монотерапия абатацептом не предотвращает развитие РА
K. Machold и соавт. [209]	РКИ (n=303)	НДА >1 сустава длительностью <16 нед	Метилпреднизолон 120 мг (в/м) против ПЛ (в/м)	Развитие РА в течение 52 нед	У 69 из 153 (45,1%) против 76 из 150 (50,7%) в группе ПЛ	Метилпреднизолон при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
S. Verstappen и соавт. [210]	РКИ (n=222)	НДА ≥2 суставов длительностью 4–10 нед	Метилпреднизолон (3 инъекции, 80 мг; в/м) против ПЛ – 0, через 1 и 2 нед	Клинический диагноз РА по мнению ревматолога	У 5 из 111 (48,6%) в группе метилпреднизолон против 67 из 111 (60,4%) в группе ПЛ (p=0,145)	Метилпреднизолон при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
H. van Dongen и соавт. [211]	РКИ (n=110)	НДА (критерии РА ACR 1958 г.)	МТ (15 мг/нед п/о в течение года) против ПЛ	Развитие достоверного РА (критерии ACR, 1987)	У АЦЦП-позитивных пациентов лечение МТ снижает частоту развития РА (67% против 93%; p<0,001)	МТ снижает частоту развития РА у АЦЦП-позитивных пациентов
D. Gerlag и соавт. [212]	РКИ (n=81)	Артралгия с высоким риском прогрессирования в РА (РФ- и/или АЦЦП-позитивные; СРБ >3 мг/л, или СОЭ >28 мм/ч, или синовит по данным МРТ либо УЗИ)	Ритуксимаб (1000 мг; в/в) против ПЛ	Развитие РА (критерии ACR/EULAR, 2010) в течение 17 мес	У 16 из 40 (40%) в группе ПЛ (в течение 12 мес) против 14 из 41 (34%) в группе ритуксимаба	Одна инфузия РТМ (1000 мг) замедляет развитие РА (p<0,0001)

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ПЛ – плацебо, в/м – внутримышечно, п/о – перорально.

Таблица 6 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА [219–223]

Исследование	Тип исследования (n)	Группы пациентов	План исследования	Исход
StopRA	РКИ (n=200)	С артралгией и без нее, АЦЦП-позитивные	Гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) против ПЛ (1 год)	Предотвращение развития РА в течение последующих 3 лет
TREAT EARLIER	РКИ (n=200)	Клинически подозрительная артралгия и субклинический синовит кистей или стоп (МРТ) независимо от выявления АЦЦП и/или РФ	Метилпреднизолон (120 мг, в/м) 1 раз + МТ против метилпреднизолона (120 мг) 1 раз + ПЛ (1 год)	Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010) или НДА (>2 суставов в течение >4 нед)
APIPPRA	РКИ (n=206)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (1 год)	Частота развития РА или клинически выраженного синовита
ARIAA	РКИ (n=98)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	Абатацепт (125 мг, в/м) против ПЛ (6 лет)	Число больных с положительной динамикой на МРТ синовита и остеита кистей; частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010)

Примечание. APIPPRA: Arthritis Prevention In the Pre-Clinical Phase of RA with Abatacept; StopRA: Strategy to prevent the onset of Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis.

нически подозрительные артралгии». Как видно из табл. 4, лечение ГК, моноклональными антителами к ФНО α (инфликсимаб), блокатором костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) достоверно не снижает риск развития РА у пациентов с НДА. В связи с этим очень большой интерес представляют материалы исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [211], посвященного оценке эффективности лечения МТ у пациентов с НДА в отношении снижения риска прогрессирования в РА. В исследование вошли 110 пациентов с артритом, не соответствующим критериям РА (ACR, 1987) [213], которые были рандомизированы на две группы: МТ 15 мг/нед п/о или ПЛ. Через 30 мес и через 5 лет [214] частота развития РА в сравниваемых группах была сходной. Тем не менее в группе, получавшей МТ, отмечено замедление развития РА и снижение скорости прогрессирования деструкции суставов. Более того, у серопозитивных по АЦЦП пациентов, получавших МТ, частота прогрессирования заболевания в достоверный РА была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (67% против 93%; $p < 0,001$). Недавно был проведен ретроспективный анализ материалов этого исследования [215], основанный на стратификации пациентов в зависимости от риска прогрессирования раннего артрита в достоверный РА с использованием прогностического правила (prediction rule) Лейден [199]. Оказалось, что в группе высокого риска (n=22) частота развития РА через 5 лет наблюдения у пациентов, получавших МТ, составила 55% (у 6 из 11 пациентов), а в группе ПЛ — у всех пациентов (11 из 11; $p = 0,011$). Кроме того, отмечено достоверное замедление развития РА: в среднем через 22,5 мес в группе МТ и через 3 мес в группе ПЛ ($p < 0,001$), а также частоты «безлекарственной» ремиссии (36% против 0%; $p = 0,027$). Сходные данные получены при анализе пациентов, позитивных по АЦЦП (n=18). Эти материалы свидетельствуют о том, что раннее назначение МТ позволяет предотвратить развитие РА в группе высокого риска прогрессирования заболевания. Можно полагать, что трансформация НДА в РА на фоне лечения МТ может быть связана не столько с недостаточной эффективностью этого препарата, сколько с использованием короткого курса (1 год), применением недостаточно эффективной дозы и таблетированной формы препарата, которая существенно уступает по эффективности подкожной форме МТ [216]. Следует подчеркнуть, что эффективность МТ при РА, в том числе на ранней стадии

заболевания, теоретически очень хорошо обоснована [216] и подтверждена многочисленными данными исследований на модели экспериментального артрита [217].

Совсем недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PRAIRI (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B Cell Directed Therapy in the Earliest Phase of the Disease), в которое было включено 82 пациента с артралгиями и положительными результатами АЦБ и РФ, у которых не было клинических проявлений артрита [212]. Больные были рандомизированы на две группы: одна инфузия анти-В-клеточного препарата ритуксимаб (n=41) или ПЛ (n=40). Все пациенты получили премедикацию метилпреднизолоном. Средняя продолжительность проспективного наблюдения составила 29 мес (0–54 мес), в течение которого артрит развился у 30 пациентов. В группе ПЛ артрит имел место у 16 из 60 (40%), в среднем 11,5 мес, а в группе ритуксимаба — у 14 из 41 (34%) в среднем через 16,5 мес ($p < 0,0001$). Предварительные данные свидетельствуют о протективном эффекте лечения гидроксихлорохином в отношении снижения риска развития РА у пациентов с АЦБ-позитивными артралгиями [218].

Таким образом, развитие иммунного ответа против посттрансляционно модифицированных (в первую очередь цитрулинированных) белков является ключевым патогенетическим механизмом развития РА на всех стадиях заболевания. Новые данные, касающиеся роли АЦБ в развитии боли и костной резорбции в отсутствие воспаления, патогенетически обосновывают существование «преклинической» фазы заболевания, характеризующейся артралгиями и гиперпродукцией аутоантител. Эти данные имеют большое значение для разработки новых подходов к профилактике прогрессирования РА в группах риска [219, 220], а следовательно, кардинального улучшения прогноза заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, 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
4. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis. Progress toward prevention. *Arthritis Rheum*. 2016;68:779-88. doi: 10.1002/art.39603
5. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:379-81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
6. Dörner T, Jacobi AM, Lipsky PE. B cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:247. doi: 10.1186/ar2780
7. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified self-protein. *Joint Bone Spine*. 2016;83:11-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
8. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016 May 17;2(1):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000
9. Mastrangelo A, Colasanti T, Barbati C, et al. The role of post-translational protein modifications in rheumatological diseases: focus on rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:Article ID 712490, 10 p. doi: 10.1155/2015/712490
10. Darrah E, Andrade F. Citrullination, and carbamylation, and malondialdehyde-acetaldehyde! Oh My! Entering the forest of autoantigen modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:604-8. doi: 10.1002/art.38970
11. Trouw LA, Rispens T, Toes REM. Beyond citrullination: other post-translation protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Published online: 09 March 2017. doi: 10.1038/nrrheum.2017.15
12. Anzilotti C, Pratesi F, Tommasi C, Migliorini P. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9:158-60. doi: 10.1016/j.autrev.2009.06.002
13. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TWJ. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:114-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
14. Klareskog L, Amara K, Malmstrom V. Adaptive immunity in rheumatoid arthritis: anticitrulline and other antibodies in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:72-9. doi: 10.1097/BOR.000000000000016
15. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
16. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Greeden J. A systemic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as test for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2011;article ID 815038. doi: 10.4061/2011/815038
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
18. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systemic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2015;Article ID 728610. doi: 10.1155/2015/728610
19. Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. Determinants of mortality among postmenopausal women in the Women's health initiative who report rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:497-507. doi: 10.1002/art.38268
20. Humphreys J, van Nies JAB, Chipping J, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohort. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:483. doi: 10.1186/s13075-014-0483-3
21. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptide as autoantigen in rheumatoid arthritis – relevance to treatment. *Autoimmune Rev*. 2014;13:1114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.012
22. Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
23. Yarwood A, Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):199-209. doi: 10.1093/rheumatology/keu323
24. Ioan-Facsinay A, El-Bannoudi H, Scherer H.U, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are a collection of anti-citrullinated protein antibodies and contain overlapping and non-overlapping reactivities. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:188-93. doi: 10.1136/ard.2010.131102
25. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med*. 2009;206:449-62. doi: 10.1084/jem.20081862
26. Amara K, Steen J, Murray F, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med*. 2013;210:445-55. doi: 10.1084/jem.20121486
27. Aho K, Heliovaara M, Maatela J, et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:1282-4.
28. Aho K, Palosuo T, Heliovaara M, et al. Antifilaggrin antibodies within «normal» range predict rheumatoid arthritis in a linear fashion. *J Rheumatol*. 2000;27:2743-6.
29. Aho K, von Essen R, Kurki P, et al. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol*. 1993;20:1278-81.
30. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1239-44. doi: 10.1002/art.1780311004
31. Silman AJ, Hennessy E, Ollier B. Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population. *Br J Rheumatol*. 1992;31:365-8. doi: 10.1093/rheumatology/31.6.365
32. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al. Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:801-7. doi: 10.1136/ard.2007.076679
33. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, et al. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:706-11. doi: 10.3899/jrheum.080895
34. 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
35. Rantapää-Dahlqvist S, Boman K, Tarkowski A, Hallmans G. Up regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in anti-citrulline antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor positive subjects precedes onset of inflammatory response and development of overt rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:121-3. doi: 10.1136/ard.2006.057331

36. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:535-7. doi: 10.1136/ard.2005.040659
37. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2741-9. doi: 10.1002/art.11223
38. Nielen MMJ, 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 9
39. Koppejan H, Trouw LA, Sokolove J, et al. Role of anti-carbamylated protein antibodies compared to anti-citrullinated protein antibodies in indigenous North Americans with rheumatoid arthritis, their first-degree relatives, and healthy controls. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68:2090-8. doi: 10.1002/art.39664
40. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:899-910. doi: 10.1002/art.37835
41. Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Emery P. Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms – a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1452-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207871
42. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1659-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205227
43. Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnen M, et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected sub-clinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Oct;75(10):1824-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208138
44. Van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis.* 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209991
45. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PKE, et al. How well do ACPA discrimination and predict RA in the general population: a study based on 125090 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:119-25. doi: 10.1036/annrheumdis-2015-208980
46. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Verheul MK, et al. The prognostic value of different auto-antibodies for arthritis development in patients with clinically suspect arthralgia. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 11-16, 2016; Washington D.C. Abstract #1035.
47. Terao C, Ohmura K, Ikari K, et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1818-27. doi: 10.1002/acr.22385
48. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:375-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203947
49. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1744-9. doi: 10.1136/ard.2004.033571
50. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: mechanism and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2015;163:56-68. doi: 10.1016/j.imlet.2014.11.001
51. Van de Stadt LA, de Koning MHMT, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3226-33. doi: 10.1002/art.30537
52. Van de Stadt LA, van der Horst AR, de Koning MHMT, et al. The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:128-33. doi: 10.1136/ard.2010.132662
53. Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1323-8. doi: 10.1002/art.33489
54. Van der Woude D, Rantapaa-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1554-61. doi: 10.1136/ard.2009.124537
55. Willemze A, Shi J, Mulder M, et al. The concentration of anti-citrullinated protein antibodies in serum and synovial fluid in relation to total immunoglobulin concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1059-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202747
56. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3000-8. doi: 10.1002/art.23763
57. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R13. doi: 10.1186/ar3237
58. Van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1110-6. doi: 10.1136/ard.2009.116384
59. Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, et al. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune disease. *Autoimmune Rev.* 2014;13:742-50. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.005
60. Scherer HU, Wang J, Toes RE, et al. Immunoglobulin 1 (IgG1) Fc-glycosylation profiling of anti-citrullinated peptide antibodies from human serum. *Proteomics Clin Appl.* 2009;3:106-15. doi: 10.1002/prca.200800098
61. Scherer HU, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1620-9. doi: 10.1002/art.27414
62. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:234-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203565
63. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, et al. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann Rev Immunol.* 2007;25:21-50. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702
64. Stadlmann J, Pabst M, Altmann F. Analytical and functional aspects of antibody sialylation. *J Clin Immunol.* 2010;30:15-9. doi: 10.1007/s10875-010-9409-2
65. Koning F, Thomas R, Rossjohn J, Toes RE. Coeliac disease and rheumatoid arthritis: similar mechanisms, different antigens. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:450-61. doi: 10.1038/nrrheum.2015.59
66. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fc gamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* 2008;58:678-88. doi: 10.1002/art.23284
67. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc gamma receptor. *Arthritis Rheum.* 2011;63:53-62. doi: 10.1002/art.30081

68. Sohn DH, Rhodes C, Onuma K, et al. Local joint inflammation and histone citrullination in a murine model of the transition from preclinical autoimmunity to inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2877-87. doi: 10.1002/art.39283
69. Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies induce macrophage subset disequilibrium in RA patients. *Inflammation.* 2015;38:2067-75. doi: 10.1007/s10753-015-0188-z
70. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:813-21. doi: 10.1002/art.38307
71. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1425-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
72. Anquetil F, Clavel C, Offer G, et al. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anticitrullinated protein autoantibodies. *J Immunol.* 2015;194:3664-74. doi: 10.4049/jimmunol.1402334
73. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5:178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
74. Sur Chowdhury C, Giaglis S, Walker UA, et al. Enhanced neutrophil extracellular trap generation in rheumatoid arthritis: analysis of underlying signal transduction pathways and potential diagnostic utility. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R122. doi: 10.1186/ar4579
75. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1923-31. doi: 10.1002/art.24622
76. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122:1791-802. doi: 10.1172/JCI60975
77. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093
78. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:730-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208094
79. Suurmond J, Rivellese F, Dorjee AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1915-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205562
80. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7
81. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2006;116:961-73. doi: 10.1172/JCI25422
82. Ho PP, Lee LY, Zhao X, et al. Autoimmunity against fibrinogen mediates inflammatory arthritis in mice. *J Immunol.* 2010;184:379-90. doi: 10.4049/jimmunol.0901639
83. Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicated in NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:483-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203844
84. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015. doi: 10.1038/ncomms7651
85. Kleyer A, Finsel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:854-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958
86. Bugatt S, Bogliolo L, Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
87. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 1:A28-A29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.68
88. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. *Pain.* 2013;154:2185-97. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.002
89. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
90. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
91. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
92. Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders. *Molecules.* 2017;22(1):134. doi: 10.3390/molecules22010134
93. Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):112-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
94. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:911-5. doi: 10.1002/art.37830
95. Harris ML, Darrah E, Lam GK, et al. Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1958-67. doi: 10.1002/art.23596
96. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, et al. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2633-9. doi: 10.1002/art.27570
97. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol.* 2015;42:572-9. doi: 10.3899/jrheum.140767
98. 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
99. Deane KD, O'Donnell CI, 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(11):3161-72. doi: 10.1002/art.27638
100. Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, et al. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):901-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201505

101. Barra L, Summers K, Bell D, Cairns E. Serum Cytokine Profile of Unaffected First-degree Relatives of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2014;4 (2):280-5. doi: 10.3899/jrheum.130539
102. Chalan P, Bijzet J, van den Berg A, et al. Analysis of serum immune markers in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis and in high-risk seropositive arthralgia patients. *Sci Rep*. 2016;6:26021. doi: 10.1038/srep26021
103. Masi AT, Rehman AA, Elmore KB, Aldag JC. Serum acute phase protein and inflammatory cytokine network correlations: comparison of a pre-rheumatoid arthritis and non-rheumatoid arthritis community cohort. *J Innate Immun*. 2013;5:100-13. doi: 10.1159/000345700
104. Maksymowych WP, Naides SJ, Bykerk V, et al. Serum 14-3-3eta is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2104-13. doi: 10.3899/jrheum.131446
105. Van Heusden GP. 14-3-3 proteins: regulators of numerous eukaryotic proteins. *JUBMB Life*. 2005;57(9):623-9. doi: 10.1080/15216540500252666
106. Hitchon CA, Smolik I, Meng X, et al. Serum 14-3-3eta are elevated in indigenous North Americans with rheumatoid arthritis and may predict imminent synovitis in their in at-risk first degree relatives. *Arthritis Rheum*. 2015;67(10).
107. Van Beers-Tas MH, Marotta A, Boers M, et al. A prospective cohort study of 14-3-3 η in ACPA and/or RF-positive patients with arthralgia. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:76. doi: 10.1186/s13075-016-0975-4
108. Issa SF, Duer A, Ostergaard M, et al. Increased galectin-3 may serve as a serologic signature of pre-rheumatoid arthritis while markers of synovitis and cartilage do not differ between early undifferentiated arthritis subsets. *Arthritis Res Ther*. 2017;26;19(1):80. doi: 10.1186/s13075-017-1282-4
109. Tan YC, Kongpachith S, Blum LK, et al. Barcode-enabled sequencing of plasmablast antibody repertoires in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2706-15. doi: 10.1002/art.38754
110. Li S, Yu Y, Yue Y, et al. Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and Porphyromonas gingivalis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:614-26. doi: 10.1002/art.39455
111. Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:1866-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208356
112. Kerkman PF, Kempers AC, van der Voort EI, et al. Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2201-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208554
113. De Hair MJH, van de Sande MGH, Ramwadhoebe TH, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2014;66:513-22. doi: 10.1002/art.38273
114. Van Baarsen LGM, de Hair MJH, Ramwadhoebe TH, et al. The cellular composition of lymph nodes in the earliest phase of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1420-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202990
115. Ramwadhoebe TH, Hahnlein J, Maijer KI, et al. Lymph node biopsy analysis reveals an altered immunoregulatory balance already during the at-risk phase of autoantibody positive rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2016;46:2812-21. doi: 10.1002/eji.201646393
116. Ramwadhoebe TH, Hahnlein J, van Kuijk BJ, et al. Human lymph-node CD8(+) T cells display an altered phenotype during systemic autoimmunity. *Clin Transl Immunol*. 2016;5:e67. doi: 10.1038/cti.2016.8
117. Lübberts J, van Beers-Tas MH, Vosslander S, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets during arthritis development in arthralgia patients. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 14;18(1):205. doi: 10.1186/s13075-016-1102-2
118. Ivashkin LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:36-49. doi: 10.1038/nri3581
119. Van Baarsen LG, Bos WH, Rustenburg F, et al. Gene expression profiling in autoantibody-positive patients with arthralgia predicts development of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:694-704. doi: 10.1002/art.27294
120. Lubbers J, Vosslander S, van de Stadt LA, et al. B cell signature contributes to the prediction of RA development in patients with arthralgia. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1786-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207324
121. Lubbers J, Brink M, van de Stadt LA, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:776-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202753
122. Castaneda-Delgado JE, Bastian-Hernandez Y, Macias-Segura N, et al. Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production. *Front Immunol*. 2017;8:285. doi: 10.3389/fimmu.2017.00285
123. Hunt L, Hensor EM, Nam J, et al. T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1884-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207991
124. Chalan P, Bijzet J, Kroesen B-J, et al. Altered natural killer cell subsets in seropositive arthralgia and early rheumatoid arthritis are associated with autoantibody status. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1008-16. doi: 10.3899/jrheum.150644
125. Rodriguez-Carrio J, Hahnlein JS, Ramwadhoebe TH, et al. Brief report: altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2017;69:70-6. doi:10.1002/art.39811
126. Shikhagaie MM, Germar K, Bal SM, et al. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(3):164-73. doi: 10.1038/nrrheum.2016.218
127. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192
128. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:835-41. doi: 10.1136/ard.62.9.835
129. Lugli EB, Correia RESM, Fischer R, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:9. doi: 10.1186/s13075-015-0520-x
130. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2012;64:1756-61. doi: 10.1002/art.34344
131. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2545-54. doi: 10.1002/art.38066. doi: 10.1002/art.38066
132. Janssen KMJ, de Smit MJ, Brouwer E, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:174. doi: 10.1186/s13075-015-0690-6
133. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208216

134. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1772-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204912
135. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, et al. IgA plasmablasts are elevated in subjects at risk for future rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2372-83. doi: 10.1002/art.39771
136. Roos K, Martinsson K, Ziegelsch M, et al. Circulating secretory IgA antibodies against cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis associate with inflammatory activity and smoking. *Arthritis Res Ther*. 2016;23:18(1):119. doi: 10.1186/s13075-016-1014-1
137. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keg184
138. Svärd A, Skogh T, Alfredsson L, et al. Associations with smoking and shared epitope differ between IgA- and IgG-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2032-7. doi: 10.1002/art.39170
139. Watkin LB, Jessen B, Wisniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015;47:654-60. doi: 10.1038/ng.3279
140. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2010;81:1622-8. doi: 10.1902/jop.2010.100058
141. Dissick A, Redman RS, Jones M, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81:223-30. doi: 10.1902/jop.2009.090309
142. De Smit M, Westra J, Vissink A, et al. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R222. doi: 10.1186/ar4061
143. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol*. 2012;39:599-607. doi: 10.1111/j.1600-051X.2012.01885.x
144. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AASSK, et al. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontol Res*. 2013;48:252-61. doi: 10.1111/jre.12002
145. Wègner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2662-72. doi: 10.1002/art.27552
146. Wègner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010; 233:34-54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x
147. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3522-30. doi: 10.1002/art.34595
148. Bello-Gualtero JM, Lafaurie GI, Hoyos LX, et al. Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing arthritis and early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2016;87:346-56. doi: 10.1902/jop.2015.150455
149. Quirke A-M, Lugli EB, Wègner N, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:263-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202726
150. Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke A-M, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:331. doi: 10.1186/s12891-015-0792-y
151. Eriksson K, Nise L, Kats A, et al. Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0155956. doi: 10.1371/journal.pone.0155956
152. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheum*. 2016;68:604-13. doi: 10.1002/art.39491
153. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016;8(369):369ra176. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921
154. Ling S, Cline EN, Haug TS, et al. Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):618-26. doi: 10.1002/art.37814
155. Chen B, Sun L, Zhang X. Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2017. pii: S0896-8411(17)30178-6. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.009
156. Diamanti AP, Manuela Rosado M, Lagana B, D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med*. 2016;14(1):233. doi: 10.1186/s12967-016-0989-3
157. Wu X, He B, Liu J, et al. Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):431. doi: 10.3390/ijms17030431
158. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):35-45. doi: 10.1002/art.39259
159. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
160. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence for immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Hoboken, NJ)*. 2016. doi: 10.1002/art.40003
161. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21:895-905. doi: 10.1038/nm.3914
162. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30-7. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::aid-anr5>3.0.co;2-b
163. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102
164. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3433-8. doi: 10.1002/art.21385
165. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44:291-6. doi: 10.1038/ng.1076
166. Scally SW, Petersen J, Law SC, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2013;210:2569-82. doi: 10.1084/jem.20131241
167. De Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett*. 2011;585(23):3619-26. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
168. Bos WH, Ursin J, de Vries N, et al. The role of the shared epitope in arthralgia with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and its effect on anti-CCP levels. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1347-50. doi: 10.1136/ard.2008.089953
169. Tracy A, Buckley CD, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol*. 2017 Mar 23. doi: 10.1007/s00281-017-0620-6

170. Snir O, Rieck M, Gebe JA, et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2873-83. doi: 10.1002/art.30445
171. James EA, Rieck M, Pieper J, et al. Citrulline-specific Th1 cells are increased in rheumatoid arthritis and their frequency is influenced by disease duration and therapy. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1712-22. doi: 10.1002/art.38637
172. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3085-92. doi: 10.1002/art.20553
173. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1446-53. doi: 10.1002/art.22597
174. Fisher BA, Bang S-Y, Chowdhury M, et al. Smoking, the HLA-DRB1 shared epitope and ACPA fine-specificity in Koreans with rheumatoid arthritis: evidence for more than one pathogenic pathway linking smoking to disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:741-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202535
175. Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1745-53. doi: 10.1002/art.22703
176. Van Heemst J, Hensvold AH, Jiang X, et al. Protective effect of HLA-DRB1*13 alleles during specific phases in the development of ACPA-positive RA. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1891-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207802
177. Van Heemst J, Jansen DTSL, Polydorides S, et al. Crossreactivity to vinculin and microbes provides a molecular basis for HLA-based protection against rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2015;6:6681. doi: 10.1038/ncomms7681
178. Diogo D, Okada Y, Plenge RM. Genome-wide association studies to advance our understanding of critical cell types and pathways in rheumatoid arthritis: recent findings and challenges. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):85-92. doi: 10.1097/bor.0000000000000012
179. Salmond RJ, Brownlie RJ, Morrison VL, Zamoyska R. The tyrosine phosphatase PTPN22 discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. *Nat Immunol.* 2014;15:875-83. doi: 10.1038/ni.2958
180. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest.* 2011;121:3635-44. doi: 10.1172/JCI45790
181. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N, et al. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight.* 2016;1(17):e90045. doi: 10.1172/jci.insight.90045
182. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2007;80:867-75. doi: 10.1086/516736
183. Yang Z, Shen Y, Oishi H, et al. Restoring oxidant signaling suppresses proarthritogenic T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8:331ra38. doi: 10.1126/sci-translmed.aad7151
184. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:446. doi: 10.1186/s13075-014-0446-8
185. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:147-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209154
186. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007;129:210-23. doi: 10.1016/j.pain.2007.01.020
187. Mas E, Croft KD, Zahra P, et al. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem.* 2012;58:1476-84. doi: 10.1373/clinchem.2012.190199
188. Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV, et al. Resolvin D3 is dysregulated in arthritis and reduces arthritic inflammation. *J Immunol.* 2016;197:2362-8. doi: 10.4049/jimmunol.1502268
189. McAllen RM, Cook AD, Khiew HW, et al. The interface between cholinergic pathways and the immune system and its relevance to arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:87. doi: 10.1186/s13075-015-0597-2
190. Koopman FA, Tang MW, Vermeij J, et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine.* 2016;6:231-7. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029
191. Liu Z, Han B, Li P, et al. Activation of alpha7nAChR by nicotine reduced the Th17 response in CD4(+)T lymphocytes. *Immunol Investig.* 2014;43:667-74. doi: 10.3109/08820139.2014.914532
192. Baez-Pagan CA, Delgado-Velez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2015;10:468-76. doi: 10.1007/s11481-015-9601-5
193. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:8284-9. doi: 10.1073/pnas.1605635113
194. Van Steenberg HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Review: the preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum.* 2013;65:2219-32. doi: 10.1002/art.38013
195. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases: an overview and relevant nomenclature. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40:569-80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
196. Stack RJ, van Tuyl LH, Sloots M, et al. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1646-53. doi: 10.1093/rheumatology/keu159
197. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:490-4. doi: 10.1136/ard.2008.105759
198. Van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1920-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202127
199. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56:433-40. doi: 10.1002/art.22380
200. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes — what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:93-100. doi: 10.1093/rheumatology/keq230
201. Van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW, et al. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:122-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205522
202. Van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):491-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846
203. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46. doi: 10.1002/art.2769

204. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2006;55:864-72. doi: 10.1002/art.22353
205. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130
206. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:571-4. doi: 10.1136/ard.2008.105767
207. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1178-80. doi: 10.1136/ard.2007.084269
208. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
209. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:495-502. doi: 10.1136/ard.2009.122473
210. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:503-9. doi: 10.1136/ard.2009.119149
211. 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(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
212. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/a-single-infusion-of-rituximab-delays-the-onset-of-arthritis-in-subjects-at-high-risk-of-developing-ra/>. Accessed May 20, 2017.
213. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
214. Van Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):396-400. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202967
215. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheum.* 2017;69(5):926-31. doi: 10.1002/art.40062
216. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
217. Dekkers JS, Schoones JW, Huizinga TW, et al. Possibilities for preventive treatment in rheumatoid arthritis? Lessons from experimental animal models of arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):458-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209830
218. Kohler L, Kirchoff T, Jablonka A, et al. Incidence of rheumatoid arthritis onset in patients with arthralgia and anti-citrullinated peptide antibody positivity; pilot study on effectiveness of hydroxychloroquine treatment. *Rheumatology (Sunnyvale).* 2016;6:2. doi: 10.4172/2161-1149.1000196
219. Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):607-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev347
220. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Editorial: Prevention of Rheumatoid Arthritis: Now Is the Time, but How to Proceed? *Arthritis Rheum.* 2017;69:873-7. doi: 10.1002/art.40061
221. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, sponsor. Strategy for the prevention of onset of clinically-apparent rheumatoid arthritis (StopRA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02603146; 2015.
222. Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, sponsor. Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept. ISRCTN 46017566; 2014.
223. Academic Medical Center, Division of Clinical Immunology and Rheumatology, sponsor. Prevention of clinically manifest rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease (PRAIRI). NTR 2442; 2010.